

TESIS / 2593

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

**ESTUDIO DEL METABOLISMO ÓSEO Y DE LA
DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA
HEPATOPATÍA CRÓNICA**

MEMORIA

QUE PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

PRESENTA

Rg. F.M. 13.404

DÑA. PALOMA GONZÁLEZ SANZ-AGERO

MADRID 1995

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar y censurar Test Doctoral
con la censura de Que, por el Test, se declara

Madrid, 17 de Mayo de 1911

Don

Don

Don

Don

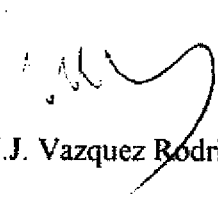
Don

D. JUAN JOSÉ VAZQUEZ RODRIGUEZ, Catedrático del Departamento de Patología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y **DÑA. MARIA EUGENIA MARTINEZ GOMEZ**, Doctora en Farmacia y Adjunto del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital "La Paz" de Madrid,

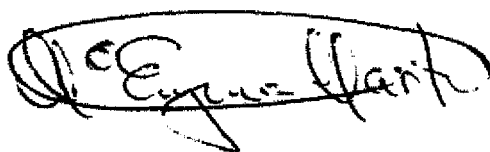
CERTIFICAN:

Que **Dña. Paloma González Sanz-Agero** ha realizado bajo su dirección el trabajo "**Estudio del metabolismo óseo y de la densidad mineral ósea en la hepatopatía crónica**" como Tesis para alcanzar el grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste, expedimos el presente Certificado en Madrid a cinco de Mayo de mil novecientos noventa y cinco.



Dr. J.J. Vazquez Rodriguez



Dra. M.E. Martinez Gómez

DEDICATORIA

A Krita, Marko y Maya

AGRADECIMIENTOS

Mi cariño y reconocimiento al Profesor D. Juan José Vázquez Rodríguez, director de esta tesis y maestro en la clínica desde los tiempos de alumna de la 1ª promoción de la Facultad de Medicina de la U.A.M. por su apoyo y estímulo continuo a lo largo de tantos años.

A la Dra. María Eugenia Martínez Gómez, codirectora de esta tesis quien con su experiencia, consejo y ayuda ha hecho posible la realización de este trabajo.

Mi afecto al Dr. Gregorio Garrido por su inapreciable colaboración desinteresada en todo momento en el análisis estadístico de los resultados, así como a Dña. Rosario Madero por sus consejos y orientación.

Al Dr. J. Coya Viña por su eficaz e imprescindible colaboración en la realización de la Densitometría ósea.

Mi gratitud al Dr. Fernando Muñoz Nuñez por su inestimable ayuda en los primeros pasos en el mundo de los ordenadores personales y en la elaboración del manuscrito.

Al Jefe del Servicio de Digestivo del Hospital La Paz Dr. Muro, por su estímulo así como a mis compañeros con quienes comparto el trabajo diario y su contribución en el diagnóstico de los pacientes.

Por la contribución desinteresada de los Residentes del Servicio de Digestivo en los que siempre he encontrado apoyo y colaboración

Mi reconocimiento a las enfermeras y auxiliares del Servicio de Digestivo por su ayuda y afecto cotidiano.

Al Dr. Rafael Gasalla Chacón, Jefe del Servicio de Bioquímica y a la Dra. Felicitas Mateo Antón, Jefe de Sección del Servicio de Bioquímica del Hospital "La Paz" por la colaboración en la realización de este trabajo.

A M^a Jesús Casado y personal de enfermería, auxiliares y secretarias del Laboratorio de Bioquímica por su amable e insustituible colaboración.

Y por ultimo al Profesor D. Julio Ortiz Vázquez, anterior Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital "La Paz" por su confianza y estímulo durante tantos años.

INDICE

I.- INTRODUCCIÓN.....	1
<i>I.1.- CONSIDERACIONES GENERALES.</i>	<i>2</i>
<i>I.2.- OSTEOPOROSIS.....</i>	<i>3</i>
<i>I.3.- OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN.....</i>	<i>6</i>
<i>I.4.- OSTEOPOROSIS Y ALCOHOL.....</i>	<i>7</i>
<i>I.5.- OSTEOPOROSIS Y HEPATOPATÍA.....</i>	<i>12</i>
<i>I.6.- OSTEOPOROSIS Y TRASPLANTE HEPÁTICO.....</i>	<i>15</i>
<i>I.7.- METABOLISMO ÓSEO.....</i>	<i>18</i>
I.7.1.- Calcio.....	18
I.7.2.- Vitamina D.....	19
I.7.3.- Calcitriol.....	23
I.7.4.- Osteocalcina.....	24
I.7.5.- PTH.....	27
<i>I.8.- DENSITOMETRÍA ÓSEA.....</i>	<i>30</i>
II.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	35
III.- PACIENTES Y MÉTODOS.-	38
<i>III.1.- PACIENTES.....</i>	<i>39</i>

<i>III.2.- MÉTODOS.</i>	<i>42</i>
<i>III.3.- MÉTODOS ANALÍTICOS.</i>	<i>44</i>
<i>III.4.- DENSITOMETRÍA.</i>	<i>45</i>
<i>III.5.- MÉTODOS ESTADÍSTICOS.</i>	<i>46</i>
IV.- RESULTADOS	48
<i>IV.1.- GRUPO I CONTROL.</i>	<i>51</i>
<i>IV.2.- GRUPO II HEPATOPATÍA CRÓNICA NO ALCOHÓLICA.</i>	<i>55</i>
<i>IV.3.- GRUPO III ALCOHÓLICOS NO HEPATÓPATAS.</i>	<i>60</i>
<i>IV.4.- GRUPO IV HEPATOPATÍA CRÓNICA ALCOHÓLICA.</i>	<i>65</i>
<i>IV.5.- LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO ÓSEO: COMPARACIÓN EN LOS CUATRO GRUPOS.</i>	<i>70</i>
<i>IV.6.- COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA DENSITOMETRÍA EN LOS CUATRO GRUPOS.</i>	<i>76</i>
<i>IV.7.- COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO ENTRE HEPATÓPATAS Y NO HEPATÓPATAS.</i>	<i>77</i>
<i>IV.7.1.- Efecto de la hepatopatía en las variables bioquímicas del metabolismo óseo.</i>	<i>77</i>
<i>IV.7.2.- Estudio comparativo de la densitometría.</i>	<i>80</i>
<i>IV.8.- COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS ENTRE PACIENTES ALCOHÓLICOS Y NO ALCOHÓLICOS.</i>	<i>81</i>

IV.8.1.- Estudio comparativo de las distintas variables del laboratorio....	81
IV.8.2.- Estudio comparativo de la densitometría.	83
<i>IV.9.- ESTUDIO COMPARATIVO EN ENFERMOS CON HEPATOPATÍA CON Y SIN ASCITIS. VALORACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE DIURÉTICOS.</i>	<i>84</i>
IV.9.1.- Grupo II hepatopatía crónica no alcohólica.	85
IV.9.2.- Grupo IV hepatopatía crónica alcohólica.	87
<i>IV.10.- RESULTADOS DE LA PRUEBA DINÁMICA CON CALCITRIOL.</i>	<i>89</i>
IV.10.1.- Análisis de los cuatro grupos.	89
IV.10.2.- Porcentaje de incremento en la prueba de estimulación.....	92
<i>IV.11.- CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES EN LOS CUATRO GRUPOS.....</i>	<i>94</i>
<i>IV.12.- ESTUDIO COMPARATIVO DEL COCIENTE PTH MOLECULA MEDIA/PTH INTACTA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA COMPARADO CON UN GRUPO CONTROL.....</i>	<i>97</i>
V.- DISCUSIÓN.....	99
<i>V.1.- VARIABLES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ÓSEO..</i>	<i>100</i>
V.1.1.- Vitamina D.	100
V.1.2.- Calcitriol.....	102
V.1.3.- Osteocalcina.	103
V.1.4.- PTH.	106

V.1.5.- Calcemia, calcio iónico, calciuria e IeCa.....	109
V.1.6.- Magnesio y magnesuria.....	111
V.1.7.- Fósforo, fosfaturia y RTP.	112
V.1.8. Testosterona.-.....	113
V.1.9.- Densitometría.	115
<i>V.2.- VALOR DE LA PRUEBA DINÁMICA.</i>	<i>118</i>
<i>V.3.- EL METABOLISMO ÓSEO Y LOS DIVERSOS FACTORES</i>	
<i>ESTUDIADOS.</i>	<i>119</i>
V.3.1.- Hepatopatía.	120
V.3.2.- Alcoholismo.	122
V.3.3.- La hepatopatía y el alcoholismo.	123
V.3.5.- La repercusión de la ascitis y los diuréticos	124
<i>V.4.- PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS EN LA HEPATOPATÍA.</i>	<i>126</i>
VI.- CONCLUSIONES	133
VII.- RESUMEN	136
VIII.-BIBLIOGRAFIA	142

I.- INTRODUCCIÓN

1.1.- CONSIDERACIONES GENERALES.

En el curso de la hepatopatía crónica de diferentes etiologías se puede desarrollar la enfermedad metabólica ósea, que se ha denominado osteodistrofia hepática. La osteoporosis y la osteomalacia son las patologías óseas implicadas.

La introducción de técnicas no intervencionistas en los últimos años, como la densitometría ósea, permite un diagnóstico precoz de la pérdida de masa ósea en la osteoporosis. Las alteraciones en las determinaciones bioquímicas, radiología y la biopsia ósea permiten diferenciar la osteoporosis y la osteomalacia ¹.

Aunque las manifestaciones óseas están asociadas más frecuentemente a los síndromes colestáticos, la osteodistrofia hepática también acompaña a la enfermedad crónica parenquimatosa ^{2,3}.

Con el incremento del número de pacientes con enfermedad hepática crónica que viven diez o más años, la osteodistrofia hepática se está convirtiendo en un problema a tener en cuenta, que puede provocar fracturas incapacitantes en enfermos que parecían adaptados a su enfermedad crónica de varios años de evolución ⁴.

El interés actual de la osteodistrofia hepática se inició tras el descubrimiento en 1969 de que la vitamina D se transformaba en el hígado por una 25-hidroxilación ⁵.

El hígado participa en el metabolismo de varios elementos relacionados con el hueso. Tiene un papel principal en el metabolismo, almacenamiento y excreción de la vitamina D. A través de la secreción biliar, influye en la absorción de la vitamina D, vitamina K y calcio. También tiene una función esencial en la síntesis proteica y en el metabolismo de otras hormonas relacionadas con el hueso.

Se han publicado diversos trabajos que refieren concentraciones plasmáticas bajas de 25-hidroxivitamina D en enfermos con diversas formas de hepatopatía ^{6, 7}.

Aunque el metabolismo hepático de la vitamina D está alterado por la enfermedad hepática, pueden existir otras causas de deficiencia como la ingesta inadecuada de la vitamina D, la exposición reducida a la luz ultravioleta, la malabsorción intestinal y la síntesis cutánea alterada de la vitamina D ⁸.

1.2.- OSTEOPOROSIS.

La osteoporosis es la enfermedad metabólica del hueso mas frecuente, que produce una reducción de la masa ósea por unidad de volumen, resultando una importante causa de morbilidad en las personas afectas, produciéndose fracturas tras traumatismos mínimos.

En la osteoporosis se produce un desequilibrio en el proceso fisiológico de la remodelación ósea; el índice de reabsorción ósea excede al de formación.

Cuando el ritmo metabólico es rápido, los osteoclastos trabajan en exceso y los osteoblastos no llegan a compensar la pérdida ósea, se conoce como osteoporosis de tipo I de alto remodelado; su ejemplo mas trascendente es la postmenopáusica.

Cuando el proceso se desarrolla lentamente o de bajo remodelado, los osteoblastos no llegan a reponer el hueso que los osteoclastos han destruido y se conoce por osteoporosis del tipo II o senil (según la clasificación de Riggs) ⁹.

Otra clasificación de la osteoporosis la distingue en primaria y secundaria, según se reconozca una causa desencadenante. Tabla 1 ¹⁰.

Tabla 1

Primaria	Secundaria
Osteoporosis idiopática	Hipercorticismo
juvenil	Hipogonadismo
del adulto	EPOC
Osteoporosis involutiva	Hipertiroidismo
Tipo I Postmenopáusica	Malabsorción
Tipo II Senil	Hepatopatías
	Alcohol
	Inmovilización Etc..

La osteoporosis puede asociarse con niveles normales de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea, en contraste con la osteomalacia que frecuentemente cursa con hipocalcemia, hipofósforemia y niveles bajos de 25-

hidroxivitamina D; la fosfatasa alcalina suele estar elevada y el calcitriol puede estar en niveles normales o incluso elevados cuando existe hiperparatiroidismo secundario¹¹.

Las alteraciones radiológicas de la osteoporosis sólo son evidentes en estadios relativamente avanzados de la enfermedad ¹². La prevención de la pérdida ósea es mas efectiva en los estadios tempranos de la osteoporosis, antes de que la perforación y eliminación de los elementos trabeculares produzcan una destrucción irreversible de la microestructura ósea ¹³.

La introducción de técnicas densitométricas facilitan la determinación exacta y precisa del contenido mineral óseo, consiguiendo que el diagnostico se establezca antes de que la pérdida ósea sea muy avanzada y se hayan producido fracturas ¹⁴.

Como profilaxis de la osteoporosis en general se recomienda ejercicio físico, dieta rica en calcio, abstención de tabaco y alcohol, así como la administración de estrógenos en las mujeres postmenopáusicas ¹⁵.

Los preparados de vitamina D se han usado en la osteoporosis, pues los metabolitos de la vitamina D séricos pueden estar en niveles bajos y así mejorar la absorción intestinal de calcio. La administración de calcitriol además puede disminuir la reabsorción y prevenir la pérdida ósea en la osteoporosis postmenopáusica ¹¹.

La calcitonina disminuye la reabsorción ósea y parece que en los pacientes con osteoporosis de alto recambio mejora la masa ósea. El fluoruro sódico puede

estimular la función y proliferación osteoblástica, así como aumentar la formación ósea, pero algunos pacientes desarrollan efectos secundarios como náuseas y la aparición de microfracturas; por lo que este tratamiento sólo se recomienda en la osteoporosis establecida con fracturas vertebrales por aplastamiento y que no responden a otras terapias ¹¹.

La osteomalacia se caracteriza por la mineralización defectuosa de la matriz orgánica del hueso en el adulto. Puede producir dolores óseos, más acusado a nivel de las caderas, debilidad muscular y fracturas secundarias a mínimos traumas. Cursa con hipocalcemia, hipofosforemia y niveles bajos de 25-hidroxivitamina D, la fosfatasa alcalina suele estar elevada.

La radiología puede mostrar cambios característicos, si bien su diagnóstico de certeza es anatomopatológico. La respuesta terapéutica a la administración de vitamina D y calcio suele ser buena.

En los pacientes con enfermedad parenquimatosa hepática la aparición de osteomalacia es poco habitual ^{16, 17, 18} al contrario que en la hepatopatía colestática donde esta complicación es más frecuente ^{19, 20, 21}.

1.3.- OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN.

La osteoporosis en el varón es un fenómeno poco analizado en la literatura que sin embargo conlleva riesgos clínicos y desafíos terapéuticos que merecen su estudio.

La pérdida de masa ósea en relación con la edad aumenta el riesgo de fracturas en ambos sexos ²².

En las mujeres la pérdida de masa ósea es más intensa en el momento de la menopausia con una relación de 6 a 1 respecto a los varones ⁹. En la edad avanzada, la pérdida de masa ósea en los varones se produce de forma mas lenta que en la mujer, pues el declive de la función gonadal en el hombre es un proceso que se desarrolla en fases mas tardías ^{23,24}.

La presencia de enfermedades asociadas como la hepatopatía crónica, resección intestinal, alcoholismo, hipogonadismo y gastrectomía así como la toma de algunos medicamentos como los glucocorticoides, anticonvulsivos o la radioterapia aumentan el riesgo de osteoporosis ²⁵. El hipogonadismo en varones de edad puede aumentar el riesgo de fracturas ²⁶. La osteoporosis por hipogonadismo puede responder a tratamientos con testosterona ²⁷.

La osteoporosis en varones de mediana edad, puede manifestarse cuando preexiste una masa ósea baja a la que se suman otros factores como alcoholismo moderado, tabaquismo, hipercalcúria y escasa actividad física ²⁸.

1.4.- OSTEOPOROSIS Y ALCOHOL.

En nuestra sociedad el alcohol es la droga preferida, con grave repercusión social, familiar y sanitaria. En 1984 la O.M.S. reconoció el alcoholismo como

enfermedad y se considera población de riesgo aquella que consume mas de 80 gr. de alcohol/día.

España es el cuarto país de Europa en consumo absoluto de alcohol detrás de Francia, Luxemburgo y Alemania. Se calcula la existencia de cuatro millones de alcohólicos, siendo cada vez mayor la ingesta de bebidas de alta graduación, así como su hábito en edades más jóvenes.

Aproximadamente el 20% de los alcohólicos crónicos, desarrollarán cirrosis alcohólica, con una variación individual por los factores ambientales, malnutrición, infecciones concomitantes con virus de la hepatitis, factores genéticos y alteración del manejo metabólico del alcohol ^{29, 30}.

Es bien conocida la acción patógena del alcohol sobre distintos órganos y sistemas, además de su hepatotóxicidad. Su excesivo consumo produce osteoporosis y un aumento del número de fracturas. La prevalencia de la osteoporosis en los pacientes alcohólicos oscila entre un 25 y un 35 % según las series ^{31, 32}.

Jorge Hernandez et al ¹⁸ encuentran en las biopsias óseas de cirróticos alcohólicos una marcada prevalencia de osteoporosis sin osteomalacia. También Chappard et al ¹⁷ en hepatópatas crónicos alcohólicos descompensados encuentran osteoporosis y no osteomalacia en el estudio histomorfométrico, incluso con niveles bajos de calcio y 25-hidroxivitamina D.

En el hombre, el alcohol es un factor de riesgo de fracturas osteoporóticas en la columna ²⁵. También se ha descrito un aumento de la incidencia de fractura de

cuello de fémur en los alcohólicos crónicos ³³. Por otro lado, la intoxicación etílica favorece las caídas y los accidentes, aunque también se puede deber a la alteración neuromuscular de éstos pacientes ³⁴.

Lindsell et al ³⁵ encuentran fracturas de costillas o vértebras en el 30% de la población alcohólica en las radiografías de tórax, probablemente en relación con traumatismos frecuentes en estos sujetos. Spencer et al ³⁶ en un grupo de 96 alcohólicos crónicos, con edades entre 24 y 62 años, observan que el 47% tienen pérdida de masa ósea en las radiografías de columna. En suma a lo anteriormente expuesto, la alta incidencia de fracturas puede ser debida a la osteopenia asociada al etanol ³⁷.

El consumo de alcohol tiene mayor efecto perjudicial en la formación ósea que en la reabsorción ósea, según los estudios histomorfométricos realizados en sujetos con consumo importante de alcohol ^{38, 39}. Por el contrario, otros autores ⁴⁰ refieren que la osteoporosis en los cirróticos alcohólicos está asociada con hiperactividad osteoclástica, aunque sin hiperparatiroidismo.

En ratas el alcohol inhibe la mineralización y la síntesis de matriz ósea que conduce a un bajo volumen trabecular óseo ⁴¹.

En los pacientes con consumo crónico de alcohol se pueden detectar niveles bajos de 25-hidroxivitamina D y calcitriol ⁴², que puede ser el resultado de ingesta insuficiente, malabsorción, o poca exposición solar. En el alcoholismo crónico

frecuentemente están dañadas tanto la función pancreática como la mucosa intestinal afectando al proceso de absorción de vitamina D ⁴³.

También el déficit de 25-hidroxivitamina D puede ser debido a la reducción de la actividad de la 25-hidroxilasa hepática y la disminución de la proteína ligada a la vitamina D (DBP) por la disminución de la síntesis proteica ⁴⁴. Otra posible razón para la reducción de los metabolitos de la vitamina D séricos puede ser la inducción del citocromo P-450 por el etanol con el subsiguiente aumento de la degradación de los metabolitos de la vitamina D en el hígado ³⁷.

En el etanolismo crónico los niveles de PTH pueden ser normales ⁴⁵, bajos ⁴⁶ ó altos ^{32, 47}; la aparición de hiperparatiroidismo puede ser debido a un mecanismo compensatorio de la hipovitaminosis D y la disminución de la absorción intestinal cálcica.

Los niveles séricos de osteocalcina suelen estar bajos en los alcohólicos ^{46, 48} y en los cirróticos alcohólicos ⁴⁹, por inhibición directa de la función de las células óseas. En un estudio ⁵⁰, comparando a los alcohólicos cirróticos con los que sólo tenían hígado graso, los niveles de osteocalcina estaban significativamente mas bajos en los cirróticos; mientras que los que presentaban esteatosis hepática no mostraban diferencias significativas con los niveles de osteocalcina del grupo control.

Laitinen et al ⁵¹ realizan un estudio en sujetos normales que toman alcohol durante tres semanas y observan que la osteocalcina disminuye y la PTH aumenta y ambos parámetros se recuperan después de la abstinencia; sin embargo no observaron

cambios en los niveles de 25-hidroxivitamina D, calcitriol, ni calcemia. Por otro lado, la intoxicación aguda de alcohol, produce hipoparatiroidismo⁵².

El consumo prolongado de alcohol que suele asociarse a problemas socioeconómicos produce habitualmente disminución de la ingesta alimenticia. Además, el efecto nocivo del alcohol sobre el intestino delgado y el páncreas puede producir maldigestión y malabsorción de nutrientes⁵³. En cambio, el mantenimiento del peso corporal protege contra la pérdida ósea y las fracturas, incluso en el alcoholismo crónico⁵⁴.

Los varones con etanolismo crónico suelen tener niveles bajos de testosterona, siendo el hipogonadismo otro factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis⁵⁵.

El alcohol parece ser el responsable de la disfunción osteoblástica, produciendo formación ósea disminuida y mineralización ósea reducida⁵⁶.

En contraste, se ha publicado^{57, 58} que el consumo moderado de alcohol en las mujeres postmenopáusicas puede tener un efecto beneficioso en el hueso, a través de la inducción de estradiol por el alcohol; si bien se debe interpretar con cuidado antes de recomendar el consumo de alcohol para la protección ósea.

Por otro lado parece que el alcohol aumenta la calcitonina, que inhibe la reabsorción ósea, y teóricamente el alcohol podría proteger de esta manera la estructura ósea⁵⁹. Holbrook et al⁶⁰, publican que han encontrado asociación de mayor densidad mineral ósea en los "bebedores sociales".

Se debe tener en cuenta, que se pueden sumar factores de confusión en el alcoholismo, como son el consumo de tabaco y café, hábitos que se asocian frecuentemente ^{61, 25}.

Por otro lado, en un estudio comparando alcohólicos con sujetos controles, en edades comprendidas entre 20 y 40 años, no se encontraron diferencias significativas en los resultados de la densitometría, de lo que se deduce que los efectos del alcoholismo no se manifiestan antes de los 40 años ⁶².

Laitinen et al ⁶³ no encuentran densidad mineral ósea disminuida en mujeres alcohólicas sin hepatopatía en edades comprendidas entre 24 y 48 años.

Lindholm et al ⁴⁶ realizan un estudio en pacientes alcohólicos y los comparan con un grupo de alcohólicos que referían 2 años de abstinencia; no encontrando diferencias significativas en el contenido mineral óseo entre ambos grupos pero sí en los valores séricos de PTH, calcitriol y osteocalcina, que eran mas bajos en el grupo alcohólico activo.

1.5.- OSTEOPOROSIS Y HEPATOPATÍA.

La descripción clínica de osteoporosis vertebral, en los pacientes con enfermedad hepática crónica se remonta a principios de siglo⁶⁴. Se encuentra con cierta facilidad, en la literatura médica artículos en relación con la osteodistrofia hepática en las colestásis crónica ⁶⁵ y en la cirrosis biliar primaria ⁶⁶.

Guañabens et al ⁶⁷, relacionan la osteodistrofia con el tiempo de evolución de la cirrosis biliar primaria, la postmenopausia y la malabsorción cálcica; indican que la osteodistrofia está caracterizada por tratarse de una osteoporosis de bajo recambio.

Pero cada vez más, van apareciendo estudios en los otros tipos de hepatopatía. La osteoporosis se ha descrito en asociación con enfermedad hepática alcohólica, cirrosis hepática, hemocromatosis, glucogenosis y hepatoma ⁸.

En un estudio con 52 cirróticos alcohólicos, el análisis histomorfométrico de la biopsia ósea mostraba osteoporosis como única lesión y ningún grado de osteomalacia ⁶⁸. En los enfermos con hepatopatía crónica se ha descrito una atrofia ósea cortical ⁶⁹.

La insuficiencia hepática juega un papel importante en las alteraciones del metabolismo de la vitamina D y en el estudio histológico de estos pacientes llama la atención una osteoporosis con índices volumétricos bajos ¹⁶.

Estos autores encuentran en 80 pacientes con hepatopatía crónica que en el 21% de las biopsias óseas tenían el diagnóstico de osteoporosis y no osteomalacia; relacionándolo con los niveles de osteocalcina sérica ¹⁶. En otra publicación, estos mismos autores ⁷⁰ no encuentran relación entre la enfermedad ósea de la hepatopatía crónica y la concentración sérica de los metabolitos de la vitamina D.

El tratamiento con prednisolona puede duplicar el índice de pérdida ósea en los enfermos con cirrosis biliar primaria ⁷¹. Aunque algunos autores opinan que la

pérdida ósea en la cirrosis biliar primaria se relaciona con el estadio histológico de la enfermedad hepática y la dosis baja de corticoides no afecta significativamente a la masa ósea ⁷².

Dibble et al ¹⁹ sugieren que los pacientes con hepatopatía crónica que presenten al menos un año de colestásis tienen riesgo de osteomalacia; por lo que recomiendan realizar un estudio completo en estos enfermos, incluyendo la biopsia ósea.

El hígado participa en el metabolismo de varios elementos relacionados con el hueso y la síntesis proteica.

La osteodistrofia hepática se reconoce más frecuentemente en la hepatopatía colestásica, quizás relacionado con la mayor duración de aquéllas ⁴, aunque en los últimos tiempos los enfermos con otros tipos de hepatopatía viven mas años, por lo que el problema de la enfermedad ósea puede ser importante también en estos pacientes .

La aparición de osteoporosis es más frecuente en presencia de hipogonadismo asociado ^{3, 73, 74} tanto en la hepatopatía crónica como en el etanolismo crónico ⁷⁵.

En los pacientes con cirrosis hepática se suelen encontrar niveles séricos de vitamina D mas bajos que en los individuos sanos ⁷⁶. En la hepatopatía descompensada se encuentran niveles disminuidos de vitamina D, calcitriol y DBP ⁷⁷. La disminución de la vitamina D puede estar relacionada con una reducción de la DBP que se produce en el hígado ^{78,79} y por una actividad disminuida de la 25-hidroxilasa hepática especialmente en la enfermedad hepática grave ⁸⁰.

Clements et al ⁸¹ no consideran de gran relevancia la alteración en la circulación entero-hepática de los metabolitos de la vitamina D en la deficiencia de vitamina D; pues en su estudio encuentran que la excreción de vitamina D en la bilis está en forma de productos inactivos altamente polares y sólo el 4% de estos metabolitos están como 25-hidroxivitamina D o su conjugado glucurónico.

Sánchez et al ⁸² observan niveles elevados de calcitonina sérica en cirróticos, pero creen que son formas biológicamente inertes y que obedecen a mecanismos hormonales de regulación ósea, defensores de la osteodistrofia hepática.

La osteoporosis en los enfermos con hepatopatía crónica se puede demostrar objetivamente en la densitometría ósea, siendo el método de elección para demostrar el contenido y la densidad mineral ósea a nivel vertebral y cuello de fémur con gran precisión ⁶⁴.

García Buey et al ⁸³ encuentran en el 84,6% de los hepatópatas crónicos no colestásicos el contenido mineral óseo disminuido comparado con controles normales.

1.6.- OSTEOPOROSIS Y TRASPLANTE HEPÁTICO.

La importancia del conocimiento de la osteoporosis en los enfermos afectados de hepatopatía crónica va adquiriendo mayor interés desde la aparición del trasplante

hepático. El conocimiento de los medios a nuestro alcance es interesante en vías a un mejor diagnóstico de esta complicación.

La enfermedad osteopénica del hueso con fracturas atraumáticas es una causa importante de morbilidad en los trasplantados hepáticos ⁸⁴.

Habitualmente el candidato a trasplantar tiene una hepatopatía grave y de larga evolución por lo que puede tener niveles alterados de los elementos plasmáticos relacionados con el metabolismo óseo y padecer una osteoporosis; como demuestran Monegal et al ⁸⁵ en un estudio de un grupo de pacientes incluidos en programa de trasplante.

Los enfermos a los que se les ha realizado un trasplante hepático frecuentemente tienen, en los primeros tres meses postrasplante, una pérdida ósea considerable con resultado de fracturas vertebrales, pudiendo estar relacionado con la inmovilización postoperatoria en combinación con la terapia esteroidea ^{86, 87} por lo que los autores recomiendan realizar estudios controlados de tratamientos con difosfonatos, calcitonina o estrógenos en los primeros meses postrasplante.

Peris et al ⁸⁸ comunican en su serie de 160 adultos con trasplante hepático, la aparición de fracturas sacras en el 13% de los pacientes, de aparición entre la segunda y la duodécima semana después de la intervención.

Las fracturas patológicas postrasplante suelen aparecer en los huesos trabeculares, en las vértebras lumbares y costillas en los primeros 6 meses después del trasplante hepático ⁸⁹.

Navasa et al ⁹⁰, en un grupo de 91 enfermos trasplantados, en tratamiento con ciclosporina A y prednisona, contabilizan la existencia de 52 fracturas vertebrales, tres en sacro y una de fémur en los pacientes a lo largo del primer año del postoperatorio. Por otro lado, parece que los tratamientos con ciclosporina producen aumento de los niveles de osteocalcina ^{91, 92}.

Los pacientes con una masa ósea disminuida antes del trasplante son los que tienen mayor riesgo para desarrollar fracturas en la fase postrasplante ⁹³; por lo que es importante que el enfermo que va a ser sometido a trasplante hepático tenga una buena masa ósea antes de la intervención.

López et al ⁹⁴ observan una incidencia de osteoporosis del 40,8% en sus pacientes con trasplante hepático, pero en su estudio no encuentran relación con la edad, sexo, peso corporal, tratamiento inmunosupresor instaurado o el tipo de hepatopatía previa.

Se ha observado en los enfermos con cirrosis hepática el efecto beneficioso del trasplante hepático sobre la patología esquelética, de forma que a largo plazo no sólo se frena la pérdida sino que se normaliza la masa ósea ⁹⁵.

A los seis meses postrasplante, los pacientes con cirrosis biliar primaria presentan mejoría del índice de pérdida ósea, objetivándose un aumento de la

densidad mineral ósea progresiva ⁸⁴; pudiendo alcanzar su masa ósea valores normales a los dos o tres años después de la intervención ⁹³.

1.7.- METABOLISMO ÓSEO.

La remodelación ósea es un proceso continuo de formación-reabsorción a lo largo de la vida. El hueso está formado por células de origen mesenquimal llamadas osteoblastos, que sintetizan la matriz orgánica, son mineralizadas y estas células se convierten en osteocitos. La reabsorción ósea se lleva a cabo por los osteoclastos.

Además el hueso suministra calcio, fósforo, magnesio y otros iones importantes en la función homeostática. El calcio, los metabolitos de la vitamina D, la hormona paratiroidea (PTH) y la osteocalcina juegan un papel importante en el metabolismo óseo.

1.7.1.- Calcio.

El calcio proveniente de la dieta se absorbe en el intestino proximal bajo la acción de los metabolitos de la vitamina D y de la PTH. Menos del 1% del calcio del organismo se encuentra en la sangre y en el líquido intra y extracelular.

El calcio en el plasma está en forma de iones libres. Esta fracción es la que tiene importancia fisiológica y el resto está ligado a las proteínas plasmáticas, otra pequeña

porción circula en forma de complejos con citrato y fosfato. La unión del calcio a las proteínas depende del pH, si éste es ácido la unión es menor.

El hueso es el reservorio más importante de calcio y contiene el 99% del calcio total⁹⁶. La concentración de calcio en los huesos es relativamente constante. Además el 1% del calcio esquelético se intercambia libremente con el líquido extracelular.

Cuando existe hipocalcemia la secreción de PTH aumenta, produciendo una movilización del calcio óseo y se disminuye la excreción renal del calcio, consiguiendo un aumento de la calcemia. Por otro lado, la PTH aumenta la secreción de calcitriol, que a su vez refuerza la movilización del calcio óseo e incrementa la absorción intestinal de calcio⁹⁷.

I.7.2.- Vitamina D.

La vitamina D se considera una hormona o prohormona más que una vitamina pues se puede formar *in vivo* en presencia de la luz ultravioleta. Cuando hablamos de vitamina D nos referimos a dos secoesteroides: la vitamina D₂ o ergocalciferol y la vitamina D₃ o colecalciferol⁹⁸.

Entran en el organismo por la absorción en la dieta (la vitamina D₂ y D₃) y a través de la piel (vitamina D₃). La síntesis cutánea es la prioritaria. Cuando la exposición solar es baja, las necesidades de la vitamina D en el organismo dependen de la absorción intestinal de la vitamina contenida en los alimentos⁹⁹.

Las fuentes de la vitamina D en la dieta son la leche, derivados lácteos, aceite de pescado y huevos; esta vitamina liposoluble es absorbida en el intestino delgado con la ayuda de las sales biliares y pasa a la circulación portal.

Los síndromes de malabsorción, la obstrucción biliar, la colestasis, el síndrome nefrótico y la hepatopatía crónica reducen los niveles séricos de vitamina D.

La vitamina D es transportada al hígado ligada a la DBP, donde se metaboliza por las enzimas, en el retículo endoplásmico, sufriendo una hidroxilación en el C₂₅; ésta 25-hidroxivitamina D [25-(OH) D₃, calcifediol o calcidiol] es uno de los mayores metabolitos circulantes de la vitamina, con una vida media de unos 21 días, sus niveles plasmáticos son el mejor reflejo de las reservas de vitamina D en el organismo ¹⁰⁰.

El metabolito activo mayor es la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25 (OH)₂ D₃ o calcitriol], que se forma por 1-alfahidroxilación de la 25-hidroxivitamina D que ocurre en el riñón ¹⁰¹. Tanto la vitamina D como la 25-hidroxivitamina D son transportadas en el plasma unidos a la DBP, sin embargo su saturación es muy baja, por lo que la reducción de los niveles de DBP séricos encontrados en la hepatopatía crónica no son suficientes para afectar a la concentración de vitamina D y sus metabolitos séricos ⁸. Tabla 2.

Tabla 2. Vitamina D y sus metabolitos

Nombre	Abreviación	Nombre genérico	Concentración sérica
Vitamina D	D	Calciferol	$1,6 \pm 0,4$ ng/ml
Vit. D ₂	D ₂	Ergocalciferol	
Vit. D ₃	D ₃	Colecalciferol	
25-hidroxi-vitamina D	25 (OH) D	Calcifediol o Calcidiol	$26,5 \pm 5,3$ ng/ml.
1,25-dihidroxi-vitamina D	1,25 (OH) ₂ D	Calcitriol	$34,1 \pm 9,8$ pg/ml
24,25-dihidroxi-vitamina D	25,25 (OH) ₂ D		$1,3 \pm 0,4$ ng/ml
25,26-dihidroxi-vitamina D	25,26 (OH) ₂ D		$0,5 \pm 0,1$ ng/ml

Los valores difieren en los diferentes laboratorios, dependiendo de la metodología empleada¹⁰².

La vitamina D juega un papel fundamental en la homeostásis del calcio¹⁰³. La vitamina D regula el metabolismo cálcico actuando sobre el intestino, hueso y riñón. En el intestino estimula la absorción de calcio, en el riñón favorece indirectamente la excreción urinaria de calcio y en el hueso contribuye al crecimiento y mineralización del hueso⁹⁷.

La exposición solar puede aumentar la concentración de 25-hidroxivitamina D sin ejercer efecto sobre el metabolismo del calcio. En un grupo de pacientes en edad pediátrica con diversos tipos de hepatopatía consiguieron mejorar sus niveles de 25-hidroxivitamina D realizando tratamiento con sesiones repetidas de irradiación ultravioleta¹⁰⁴.

La tasa baja de 25-hidroxivitamina D en los alcohólicos, tanto cirróticos como no cirróticos, está ligada frecuentemente a un defecto de ingesta, que se corrige generalmente con un aporte oral adecuado, pero probablemente existen otros

factores en el metabolismo intermediario de la vitamina D alterados en estos pacientes que pueden influir en la tasa sérica de esta vitamina ¹⁰⁵.

La absorción de vitamina D puede ser normal en los hepatópatas crónicos alcohólicos y los bajos niveles plasmáticos que suelen tener estos pacientes deberse a dieta insuficiente y escasa exposición solar, pues mejoran cuando se les aporta la vitamina D, ya sea por vía oral o parenteral ^{106, 107}.

Davies et al ¹⁰⁸ concluyen que la hidroxilación hepática y renal de la vitamina D en los pacientes con cirrosis biliar primaria son normales, así como los tejidos diana son sensibles a los metabolitos de la vitamina D; por lo que la osteomalacia, observada en estos pacientes, es el resultado de la deficiencia de vitamina D.

Lund et al ¹⁰⁶ refieren que la hidroxilación de la vitamina D por el hígado sólo está moderadamente alterada cuando existe cirrosis, pero se mantiene normal en el hígado graso.

Otro de los mecanismos deficitarios de la vitamina D puede ser debido a la interferencia en la circulación enterohepática de sus metabolitos, pero Clements et al ⁸¹ sugieren que su influencia es mínima, ya que menos del 4% de 25-hidroxivitamina activa se encuentran en la bilis.

I.7.3.- Calcitriol.

En el riñón se produce la metabolización de la 25-hidroxivitamina D en otros metabolitos, siendo el mas importante de ellos el 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol, muy parecido a otras hormonas esteroideas.

El calcitriol tiene una vida media de 15 horas y la síntesis está regulada por la PTH, la calcemia, la fosforemia y los propios niveles de 25-hidroxivitamina D y calcitriol ¹⁰⁹.

El calcitriol es un potente agente diferenciador en la maduración de las células derivadas de la médula ósea en osteoclastos ¹¹⁰.

Su acción en el intestino es incrementar el transporte activo del calcio ¹¹¹. El calcitriol controla la eficiencia de la absorción y transporte intestinal de calcio ¹¹².

En el hueso, el calcitriol moviliza el calcio dependiendo de la presencia de la PTH y en segundo lugar facilita la mineralización del hueso, probablemente suministrando la cantidad adecuada de calcio a la matriz ósea por medio de la absorción intestinal de calcio ⁹⁷.

Los niveles plasmáticos de calcitriol están disminuidos en la insuficiencia renal. El déficit de este metabolito de la vitamina D produce malabsorción de calcio por el intestino y secundariamente hiperparatiroidismo ⁹⁷. También en la hepatopatía crónica se describen niveles bajos de calcitriol ⁷⁷.

I.7.4.- Osteocalcina.

La osteocalcina, denominada también proteína ósea de gamma-carboxiglutámico (bone gla-protein o BGP), es una proteína dependiente de la vitamina K, siendo el componente principal de la matriz ósea no colágena, sintetizada específicamente por los osteoblastos. La producción de osteocalcina está potenciada por el calcitriol ¹¹³.

Los niveles de osteocalcina aumentan en la enfermedad de Paget, metástasis óseas, hiperparatiroidismo primario, osteopenia y en la osteodistrofia renal.

En los sujetos normales la osteocalcina se correlaciona con la fosfatasa alcalina plasmática, pero los pacientes con enfermedad hepática pueden tener niveles elevados de fosfatasa alcalina (como consecuencia de su hepatopatía) con osteocalcina plasmática normal, por lo que en estos enfermos los niveles de osteocalcina serán un marcador más específico como índice de recambio y formación ósea ^{16, 114}.

En mujeres con hepatopatía crónica la osteocalcina sérica puede ser mejor marcador bioquímico de función osteoblástica que la fosfatasa alcalina ósea ¹¹⁵.

En pacientes con hepatopatía crónica los niveles séricos de osteocalcina se pueden encontrar disminuidos ^{50, 116}.

Szalay et al ¹¹⁷, refieren niveles de osteocalcina bajos en pacientes con hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa y en el hígado graso al igual que en enfermos con hepatopatía crónica alcohólica y con cirrosis, por lo que concluyen que

la hepatopatía influye en la actividad osteoblástica; si bien no hallaron correlación con la gravedad, ni la duración de la enfermedad.

Incluso en hepatitis aguda viral se han descrito niveles disminuidos de osteocalcina que mejoran tras la recuperación de la hipertransaminasemia ¹¹⁸.

Capra et al ¹¹⁹ relacionan la osteocalcina baja de los cirróticos con los niveles plasmáticos disminuidos de 25-hidroxivitamina D y calcio. Sin embargo, otros autores relacionan la reducción de la función osteoblástica con la colestásis crónica en la cirrosis biliar primaria ¹²⁰.

La actividad osteoblástica se altera en presencia de la disfunción hepática y ciertos tóxicos como el alcohol y el hierro; los niveles de osteocalcina pueden estar bajos en alcohólicos crónicos ^{16, 121}. Parece que la acción tóxica del alcohol sobre el osteoblasto no es inmediata y que se requiere un consumo repetido y crónico para dañar dicha función osteoblástica ¹²².

En los alcohólicos con y sin hepatopatía crónica se encuentran los niveles de osteocalcina bajos, pero no se encuentran diferencias significativas entre estos dos grupos ¹²³.

Incluso la ingesta moderada de alcohol puede disminuir la actividad osteoblástica en sujetos normales, dependiendo de la dosis, y teóricamente los repetidos descensos de la función osteoblástica podrían conducir a una osteoporosis

Chavassieux et al¹²⁵ en un estudio *in vitro* sometiendo células osteoblásticas humanas a exposición etanólica demuestran que el etanol tiene un efecto tóxico directo en la actividad y proliferación osteoblástica.

No obstante, Thomas et al¹²⁶ en un experimento con ratas no encuentran cambios en los niveles de osteocalcina con la administración aguda de etanol.

Además el efecto del alcohol sobre la disminución de la osteocalcina sérica puede desaparecer con la abstinencia alcohólica^{48,127}.

Otro factor a tener en cuenta en la disminución de los niveles de osteocalcina, es el tratamiento con corticoides, ya que incluso con dosis de 7,5 mg/día de prednisona se ha encontrado disminución de la actividad osteoblástica¹²⁸.

Se encuentran niveles altos de osteocalcina en los periodos de crecimiento en los niños y en las enfermedades óseas que se caracterizan por remodelado alto¹²⁹. Kanda et al¹³⁰ refieren que los niveles de osteocalcina están más altos en los cirróticos con osteopenia que sin osteopenia, debido al alto recambio del metabolismo óseo.

En la literatura se encuentran referidos también niveles normales de osteocalcina en pacientes con alcoholismo y en enfermos con hepatopatía¹³¹.

Rabinovitz et al¹¹³ no encuentran que los niveles de osteocalcina sean un fiel marcador de la formación ósea en pacientes trasplantados, ya que en 98 pacientes a

los que se había realizado trasplante hepático, la osteocalcina sérica tenía valores normales y tampoco encontró cambios significativos antes y después del trasplante.

I.7.5.- PTH.

La PTH es un polipéptido que se segrega en las glándulas paratiroides, su principal función es el control de la homeostásis del calcio y el fósforo del organismo. En el hueso favorece la reabsorción mediante la activación osteoclástica, creando un flujo de calcio y fósforo hacia el espacio extracelular.

La PTH intacta se metaboliza en el hígado hacia sus fragmentos biológicamente activos e inactivos ¹³².

En el intestino favorece la absorción de calcio y fósforo, a través del aumento de la síntesis renal de calcitriol. En el riñón estimula la reabsorción tubular de calcio y un aumento de la excreción urinaria de fósforo, evitando la hiperfosforemia secundaria a la reabsorción ósea.

El aumento de PTH produce un aumento de la reabsorción ósea y una progresiva pérdida de masa ósea ²².

Se han observado niveles en el límite alto de la normalidad o elevados de PTH en alcohólicos¹³³ y en cirróticos¹³⁴. Jorge Hernandez et al¹⁸ encuentran niveles elevados de PTH en pacientes cirróticos alcohólicos.

El hígado normalmente divide la proteína de 84 aminoácidos en sus fragmentos activos aminoterminal y carboxiterminal, que se suponen desprovistos de actividad hormonal. Se pueden generar otros fragmentos por división inespecífica cuando la función de las células de Kupffer hepáticas está alterada ¹³⁵.

En los pacientes con cirrosis se ha descrito hiperparatiroidismo secundario correlacionado negativamente con los niveles de calcio iónico ⁷⁸. En la osteomalacia hepática, el hiperparatiroidismo secundario puede ser el resultado de la deficiencia de vitamina D y/o calcio ⁶⁴.

Otros autores ¹¹⁶ encuentran niveles elevados de PTH en pacientes con cirrosis biliar primaria, en presencia de niveles normales de calcemia, 25-hidroxivitamina D y calcitriol.

Kirch et al ¹³⁵ obtienen niveles altos de PTH molécula media junto a valores normales de PTH intacta en sus pacientes con cirrosis hepática; por lo que sugieren que los fragmentos de PTH molécula media están aumentados debido a una función hepática alterada más que por un hiperparatiroidismo secundario.

Sin embargo Atkinson et al ¹³⁶ opinan que la disfunción de las células de Kupffer en la cirrosis biliar primaria grave produce una incapacidad de fragmentar la PTH intacta, por lo que la PTH carboxi-regional disminuye y la PTH intacta aumenta; como consecuencia de esta alteración, llegará una menor concentración de PTH amino-regional al hueso y todo esto contribuir a la osteoporosis.

En la literatura en general hay coincidencia en señalar que en la cirrosis hepática alcohólica no se produce hiperparatiroidismo secundario, pudiendo encontrar niveles normales o bajos de PTH en estos pacientes ^{16, 137, 138}.

No se ha encontrado correlación entre los niveles normales de PTH y la hipocalcemia en los pacientes con cirrosis alcohólica ^{139, 40}. En alcohólicos crónicos se han descrito niveles normales de PTH a pesar de hipocalcemia ¹⁴⁰.

También se han descrito niveles disminuidos de PTH en la hepatitis aguda viral, que se recuperan tras el episodio agudo y sin observar cambios en los niveles de calcio y 25-hidroxivitamina D ¹¹⁸.

Según un estudio realizado por Laitinen et al ¹⁴¹, la ingesta aguda de alcohol produce hipoparatiroidismo, hipercalcúria e hipermagnesúria en relación con la dosis de etanol. Estos autores en otra publicación refieren que el consumo prolongado de alcohol produce disminución de los metabolitos de la vitamina D y aumento de la PTH ¹⁴².

Por el contrario, Manfredini et al ¹⁴³ encuentran hipoparatiroidismo con calcio normal en alcohólicos crónicos y sugieren que existe una interacción entre la PTH y el alcohol. También Lindholm et al ⁴⁶ encuentran niveles bajos de PTH, calcitriol y osteocalcina en alcohólicos crónicos.

Thomas et al ¹²⁶ en un ensayo con ratas a las que administran etanol, no observan cambios en los niveles de PTH a pesar de haberse producido hipocalcemia y

lo atribuyen a un efecto directo del etanol en la glándula paratiroidea produciendo una inhibición de la síntesis o de la liberación de PTH.

El efecto tóxico del consumo crónico de alcohol produce descenso de osteocalcina y de PTH séricas así como hipomagnesemia, según observación de Torizumi et al¹⁴⁴.

En pacientes con cirrosis biliar primaria se han descrito niveles disminuidos de PTH, relacionados con aumentos transitorios de los niveles séricos de calcitriol, como resultado de una excreción disminuida en la bilis⁷⁹.

1.8.- DENSITOMETRÍA ÓSEA.

En los últimos años se han desarrollado diversas técnicas poco agresivas para determinar con datos numéricos la masa ósea y el potencial riesgo de fracturas, así como valorar la eficacia a los tratamientos instaurados en los pacientes con osteopenia..

La radiología convencional es útil para detectar la presencia de fracturas pero no es capaz de definir la desmineralización, ya que se necesita por lo menos un 50% de pérdida de masa ósea para objetivarla en las radiografías¹².

Las nuevas técnicas empleadas incluyen la absorciometría fotónica simple y doble, la densitometría o absorciometría por Rx de doble energía (DEXA) y la tomografía axial computarizada.

Los lugares elegidos para la medición de la densidad mineral ósea (DMO) por densitometría son la columna y la cadera por ser las más frecuentemente afectadas en la osteoporosis. Los ritmos de pérdida ósea varían en los diferentes lugares del esqueleto, por ejemplo, el volumen de hueso trabecular en la cresta iliaca puede ser normal en un paciente con fractura osteoporótica de cadera ²¹.

La medición de la densidad mineral ósea comenzó en 1960 con la técnica llamada absorciometría fotónica simple (SPA), posteriormente se siguió con la absorciometría fotónica doble (DPA) usando como fuentes de radiación un radionucléido.

Desde 1991 se utiliza la densitometría o absorciometría por rayos X de doble energía (DEXA) ofreciendo ciertas ventajas respecto a las anteriores: se sustituye el radionucléido por un tubo de rayos X que mejora la resolución y el tiempo de exposición y por ello menor coste (por menor tiempo de exposición y menos gastos de mantenimiento).

Los valores se comparan automáticamente con las cifras de la base de datos, en relación a sujetos de la misma edad y sexo normales (valor Z) y con la base de datos de jóvenes normales (valor T). El déficit o excedente se cuantifica con un porcentaje o desviación estándar por debajo o encima de la media de la base de datos.

La osteoporosis se define como una densidad mineral ósea (DMO) igual o superior a dos desviaciones estándar por debajo de la media comparado con los sujetos de su misma edad y sexo¹⁴⁵.

Estas técnicas son precisas, exactas y no provocan molestias ni tiempo prolongado de exploración (aproximadamente 10'). Son relativamente baratas y la dosis de radiación que reciben los sujetos es muy pequeña (1-3 mrem)¹⁴⁶.

La tomografía axial computarizada ofrece una cuantificación analítica de la masa ósea, pero es mayor el tiempo de exposición radiológica, debido a una duración del procedimiento más prolongado, superior posibilidad de error por la grasa ósea, presencia de escoliosis o de fracturas preexistentes por aplastamiento, además esta exploración es de mayor costo.

Jorge Hernandez et al⁶⁹ realizan esta exploración en la cuarta vértebra lumbar de los cirróticos alcohólicos comparando los resultados con la biopsia ósea encontrando un 100% de especificidad pero un relativo alto grado de resultados con falsos negativos.

Los ultrasonidos se están empezando a usar para evaluar la calidad y la cantidad ósea a nivel de la rótula y el calcáneo, que pudiera ofrecer ventajas respecto a las técnicas anteriores, por no usar radiaciones ionizantes y realizarse con equipos portátiles, pero los resultados de ésta técnica estan todavía en fase experimental¹⁴⁷.

En los pacientes con cirrosis biliar primaria se encuentra la masa ósea disminuida, pero algunos autores no encuentran asociación con la duración de la enfermedad, ni con los parámetros analíticos, ni el tratamiento con corticoides ¹⁴⁷.

Una densidad ósea disminuida es un factor de riesgo determinante de fracturas espinales en la hepatopatía crónica ³.

Nakano et al ¹⁴⁸ detectan osteopenia en un 20,4% de los pacientes con cirrosis hepática, medida por densitometría y sugieren que puede estar en relación con el grado de disfunción hepática.

Arnold et al ¹⁴⁹ no encuentran diferencias significativas en la densitometría de sujetos con hepatopatía parenquimatosa o colestática. También observan reducción de la densidad mineral ósea tanto del hueso trabecular como cortical.

Otros autores en un estudio comparativo de sujetos con cirrosis alcohólica y hemocromatosis, encuentran similares hallazgos en la densitometría a nivel de hueso trabecular, mientras que la osteoporosis cortical parece limitada al grupo de hemocromatosis ¹⁵⁰.

En sujetos alcohólicos crónicos asintomáticos se ha encontrado densidad mineral ósea patológica ³². La densidad mineral ósea disminuye en jóvenes que consumen alcohol respecto a los de su misma edad con hábitos "sanos" ¹⁵¹. Bikle et al ¹³³ encuentran la densidad mineral ósea menor en los alcohólicos, en relación con mayor edad de los sujetos.

Otros autores, encuentran relación negativa entre la duración del consumo excesivo de alcohol y la densidad mineral ósea en alcohólicos no cirróticos ^{31, 48}.

Laitinen et al ⁵⁷ observan en mujeres premenopáusicas, que referían ingesta alcohólica, una densidad mineral ósea en el triángulo de Ward disminuida; sin embargo en las mujeres postmenopáusicas había una correlación positiva entre ingesta alcohólica y DMO.

Peris et al ³¹ encuentran en el 34% de los varones alcohólicos crónicos la existencia de osteoporosis, detectada por densitometría.

Sin embargo Laitinen et al ⁴² en un estudio con alcohólicos sin cirrosis hepática, con edades comprendidas entre 30 y 55 años, no detectaron diferencias significativas en la densidad mineral ósea con los controles normales, a pesar de que un 40% de los alcohólicos tenían niveles bajos de vitamina D y calcitriol.

II.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La osteopenia en la hepatopatía crónica es un hecho conocido, si bien no se estudia de manera rutinaria en estos enfermos.

En la actualidad, los pacientes con hepatopatía tienen una supervivencia mayor, derivado de un mejor tratamiento de las complicaciones y de la posibilidad de realizar un trasplante hepático.

La osteopenia es un problema a tener en cuenta y es importante conocer sus mecanismos patogénicos, en razón a definir actuaciones profilácticas oportunas.

Se piensa que diversos factores pueden aumentar el riesgo de osteopenia en los pacientes con hepatopatía crónica como: alcohol, tabaco, corticoidoterapia, hipogonadismo, dietas inadecuadas, falta de exposición solar e inmovilización.

Para analizar las probables alteraciones del metabolismo óseo en pacientes con hepatopatía crónica, así como poder valorar el riesgo de osteopenia, hemos diseñado el presente trabajo doctoral en el que se abordan los siguientes objetivos específicos:

1º.- Evaluar mediante densitometría, la densidad mineral ósea a nivel lumbar y de cuello femoral en cuatro grupos de estudio: controles, pacientes con hepatopatía crónica, alcohólicos sin hepatopatía y hepatópatas crónicos de origen alcohólico.

2º.- Hacer determinaciones de niveles de 25-hidroxivitamina D, calcitriol, osteocalcina, PTHrP, calcio, calcio iónico, fósforo, magnesio, testosterona, calciuria,

índice de excreción de calcio, magnesuria y reabsorción tubular de fosfatos en los cuatro grupos de población antes referidos. Someter a escrutinio la respuesta dinámica de osteocalcina y PTHi tras estímulo con calcitriol.

3º.- Valoración comparativa de los cambios analíticos, relativos al metabolismo óseo en los diferentes grupos estudiados.

4º.- Precisar la posible influencia ejercida por la presencia de ascitis, diuréticos, grado de deterioro de la función hepática, alcoholismo y otros parámetros relativos a la hepatopatía.

III.- PACIENTES Y MÉTODOS.-

III.1.- PACIENTES.

Desde Noviembre de 1990 hasta Mayo de 1994, excluyendo los meses de verano, se han estudiado 86 sujetos varones, de edades comprendidas entre 33 y 70 años, con una media de 52 años. Todos los pacientes fueron estudiados en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital "La Paz" de Madrid. Se establecieron cuatro grupos:

Grupo I: 17 varones sanos (grupo control), que no tomaban ninguna medicación y tenían una ingesta de alcohol menor de 50 gr/día.

Grupo II: 25 enfermos con hepatopatía crónica, sin antecedentes etanólicos (ingesta menor de 50 gr/día en los últimos diez años); de los cuales ocho tenían ascitis.

Grupo III: 21 alcohólicos sin hepatopatía, estos pacientes tenían una ingesta etanólica que superaba los 80 gr/día y en ellos no se detectaba por exploración física, estudio analítico o ecografía, datos de hepatopatía crónica.

Grupo IV: 23 enfermos con hepatopatía crónica de etiología etanólica y que referían una ingesta superior a 100 gr. de alcohol al día; trece pacientes de este grupo tenían ascitis.

Una vez terminado el estudio anterior y ante los resultados de los niveles significativamente más bajos de PTHi en los pacientes con cirrosis hepática alcohólica que en los otros tres grupos, se decidió valorar la influencia del metabolismo hepático sobre los niveles de hormona paratiroidea, determinando los niveles del metabolito PTH molécula media.

Se realizan análisis de los niveles de PTH intacta (PTHi), PTH molécula media (PTHmm) y el cociente PTHmm/PTHi en un grupo de 21 pacientes varones con cirrosis hepática de etiología etanólica (7 de ellos con ascitis), comparándolos con 14 varones sanos.

Los criterios de selección fueron los siguientes:

- Todos los pacientes eran varones. Se excluyeron de este protocolo a las mujeres por su idiosincrasia en la remodelación ósea.
- Los criterios propios de cada grupo (controles sanos, hepatópatas crónicos, alcohólicos sin hepatopatía, hepatópatas crónicos de origen etanólico).
- Función renal normal.
- Se excluyeron los varones con antecedentes de gastrectomía, de patología extrahepática, tratamientos con anticonvulsivos, corticoides y dicumarínicos, suplementos de calcio y vitamina D.

El diagnóstico se estableció por la anamnesis, que incluía interrogatorio sobre hábito etanólico, toma de medicamentos y tabaquismo así como exploración física.

Se realizaron determinaciones analíticas sistemáticas en los cuatro grupos; además en los enfermos con hepatopatía crónica (grupos II y IV) se valoró la gravedad de la enfermedad con los variables clínicas de grado de encefalopatía y ascitis y las variables analíticas de bilirrubina, albúmina y protrombina que se engloban en la clasificación o estadio de Child-Pugh ¹⁵². El grado A indica menor afectación hepática y el grado C mayor gravedad, estando el grado B entre los dos estadios (tabla 3).

Tabla 3. Clasificación del grado de afectación hepática de Child-Pugh

	A	B	C
Grado encefalopatía	No	1-2	3-4
Ascitis	No	leve	moderada
Bilirrubina	1-2 mg/dl	2-3 mg/dl	> 3 mg/dl
Albúmina	3,5 gr/dl	2,8-3,5 gr/dl	< 2,8 gr/dl
Protrombina	> 60%	40-60	< 40

Se determinó la serología para virus B y C y se efectuaron exploraciones complementarias, incluida la ecografía abdominal, para determinar la repercusión de la hepatopatía sobre otros aparatos. En algunos pacientes se había realizado biopsia hepática.

En todos los casos se informó a los pacientes del estudio que se iba a realizar y se les remitió un informe de los resultados cuando lo solicitaron.

III.2.- MÉTODOS.

Se realiza una primera extracción de sangre al sujeto en ayunas para determinación de análisis sistemáticos: albúmina, protrombina y bilirrubina (válidos para la clasificación de gravedad de la hepatopatía para determinar el grado de Child), gammaglobulina, gammaglutamiltranspeptidasa (GGTP), fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico oxalacética (GOT), pseudocolinesterasa (CHE), volumen corpuscular medio (MCV), Hematocrito (Hcto.), calcio, fósforo, calcio iónico, magnesio, creatinina y testosterona, así como los relacionados con el metabolismo óseo: 25-hidroxivitamina D, calcitriol, osteocalcina y hormona paratiroidea intacta (PTH).

Se recogió orina de 24 horas para determinación de calcio, fósforo magnesio, aclaramiento de creatinina, reabsorción tubular de fósforo (RTP) e índice de excreción del calcio (IeCa).

Los valores normales de nuestro laboratorio de las variables relacionadas con el metabolismo del calcio se exponen en la tabla 4.

Tabla 4. Valores normales del laboratorio del Hospital "La Paz" de Madrid

Variable	Rangos normales
25-hidroxitamina D	10-100 ng/ml
Calcitriol	10-60 pg/ml
Osteocalcina	2-4 ng/ml
PTHi	10-40 pg/ml
Calcio	8-10 mg/dl
Fósforo	2,4-4 mg/dl
Calcio Iónico	1,15-1,30 mmol/l
Magnesio	1,5-2,6 mg/dl
Testosterona	3000-8000 pg/ml
Calcio orina	65-269 mg/24h
Fósforo orina	413-937 mg/24h
Magnesio orina	150-250 mg/24h
RTP	79-95 %
IeCa	0,02-0,14 mg/100 fg

Aprovechando la venopunción se le administra a cada paciente 2 mcg de Calcitriol (Calcijex), la forma activa de colecalciferol, cuya acción farmacológica de una dosis es de 3 a 5 días y sin efectos secundarios, ya que éstos se producen cuando se administra una dosis excesiva. El calcitriol es el principal estimulador de la síntesis de osteocalcina por el osteoblasto e inhibe la secreción de PTH .

Al día siguiente se realiza una 2ª extracción para determinación de osteocalcina y PTHi.

Se realiza Densitometría ósea en el Servicio de Medicina Nuclear. A nivel de la columna lumbar, recogemos el valor medio de L2-L4, con la puntuación Z (relacionada con la edad y el sexo del sujeto).

En el cuello de fémur, se examinan las líneas de cuello (neck), intertrocánterea (troch), del triángulo de Ward y la total, con sus valores Z .

III.3.- MÉTODOS ANALÍTICOS.

Las muestras de sangre se extraían en ayunas por venopunción. Las muestras para 25-hidroxivitamina D y calcitriol se congelaban tras la separación del suero hasta su análisis.

La 25-hidroxivitamina D se analizaba por RIA, mediante un método comercial INSTAR (Stillwater-Minnesota USA).

El calcitriol por citorreceptor de timo comercializado por Nichol (San Juan Capistrano, California USA), después de extracción con acetonitrilo, purificación por microcartucho de carbono C-18-04.

La osteocalcina mediante Kit comercial INSTAR (Stillwater-Minnesota USA) manejándose en hielo.

Las muestras para PTHi y PTHmm se recogieron respectivamente en dos tubos con EDTA y fueron mantenidas en hielo hasta la separación del plasma; posteriormente el producto de la separación fue congelado a -20° C hasta su análisis. La PTH (intacta) se cuantificó mediante un ensayo IRMA por un kit comercial "Allegro Intact PTH" y la PTH (molécula media) mediante RIA por un Kit comercial,

ambos métodos son comercializados por Nichols Institute (San Juan Capistrano, USA).

Las muestras para calcio iónico se introducían en tubo de vacío en anaerobiosis y se mantuvieron en hielo hasta su análisis. El calcio iónico se cuantificó en sangre total en condiciones de anaerobiosis mediante un electrodo selectivo (Cornig 50).

Se recogía orina de 24 horas, midiendo la diuresis para determinación de calcio, fósforo, magnesio y creatinina, así como calcular la reabsorción tubular de fosfatos y el índice de excreción de calcio.

El calcio total se determinó en suero y orina mediante espectroscopia de absorción atómica en un espectrofotómetro "Perkin Elmer 460".

La creatinina y el fósforo en suero y orina mediante un autoanalizador Hitachi.

III.4.- DENSITOMETRÍA.

La densidad mineral ósea se determinó por medio de la absorciometría de doble energía con rayos X, con el aparato: Hologic QDR 1000, Waltham Mass, en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital La Paz.

La duración de la exploración es de unos veinte minutos aproximadamente y la radiación (1-3 mrem) es diez veces menor que una radiografía simple. El informe nos era facilitado inmediatamente después de la exploración.

Se realiza medición a nivel de columna lumbar, recogiendo el valor medio entre L₂ y L₄. A nivel de cuello femoral se miden varias regiones: cuello (neck), intertrocantérea (troch), triángulo de Ward (donde se cruzan las líneas trabeculares) y la media total (total).

Los resultados de la densidad mineral ósea se expresaron en puntuación Z, que relaciona al sujeto con una base de datos de sujetos de su misma edad, raza y sexo. Estos valores los mostramos en desviaciones estándar respecto a la media (con signo positivo o negativo, según esté por encima o por debajo de la media).

Se considera que un individuo tiene osteopenia cuando en la puntuación Z, tiene más de dos desviaciones estándar por debajo de la media.

III.5.- MÉTODOS ESTADÍSTICOS.

Las variables cuantitativas se han expresado mediante la media y la desviación estándar. Las variables cualitativas se expresan con porcentajes.

Las variables cuantitativas se han comparado mediante la T de Student, cuando eran independientes. Hemos empleado el test no paramétrico de la U de Mann-

Whitney cuando fue preciso, por el pequeño tamaño de los grupos a comparar. Se ha realizado el T-Test pareado cuando comparamos valores cuantitativos antes y después de la prueba de estimulación.

Empleamos el análisis de la varianza, cuando comparamos las medias de las distintas variables cuantitativas entre los distintos grupos de sujetos. El contraste posterior para conocer entre qué grupos existían diferencias se realizó mediante el test de Student-Newman-Keuls.

Las variables cualitativas se han comparado mediante comparación de porcentajes.

Hemos realizado un estudio de correlación entre las variables cuantitativas, calculando el coeficiente de correlación de Spearman y su nivel de significación.

Los programas utilizados han sido D-Base IV como base de datos, Microsoft Word versión 6.0 como procesador de textos, Harvard Graphics versión 2.0 para la realización de gráficos. Para el análisis estadístico hemos utilizado EPIINFO versión 6.02 y SPSS versión 5.0.

IV.- RESULTADOS

Se han estudiado un total de 86 varones en el Servicio de Digestivo del Hospital "La Paz", clasificándoles en cuatro grupos:

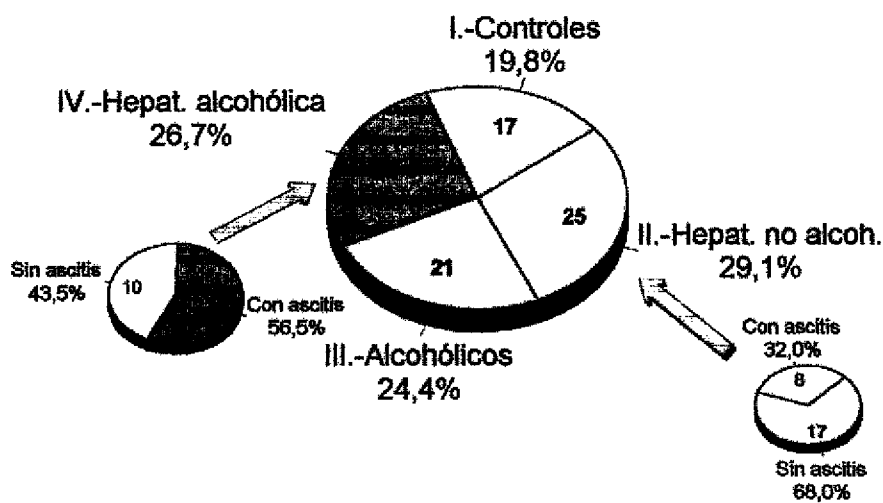
Grupo I): 17 sujetos control, sin hepatopatía y con ingesta de alcohol menor de 50 gr/día.

Grupo II): 25 enfermos con hepatopatía crónica de origen no etanólico, ocho de los cuales tenían ascitis.

Grupo III): 21 sujetos alcohólicos, en los que no se detectó hepatopatía crónica.

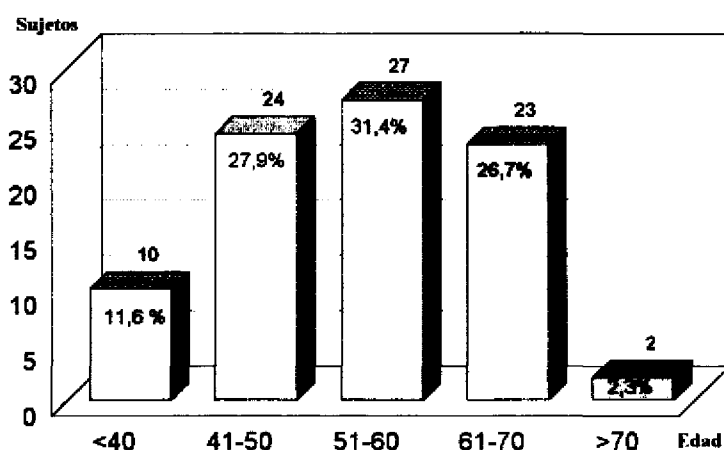
Grupo IV): 23 enfermos con hepatopatía crónica de origen etanólico, 13 de ellos con ascitis.

FIGURA 1:
Clasificación de pacientes por grupos



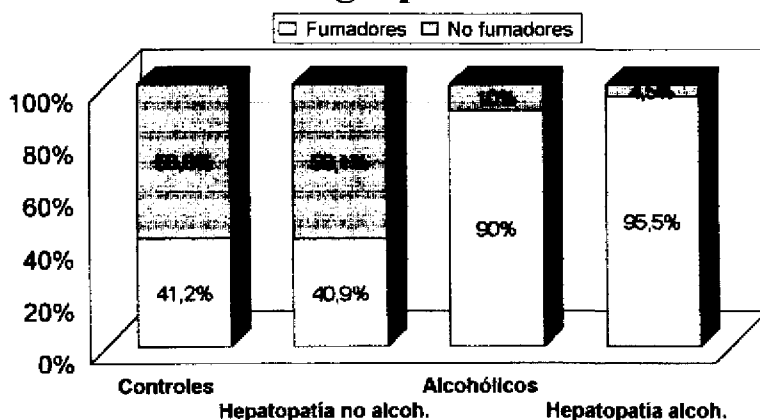
La edad de los sujetos en los cuatro grupos era homogénea y oscilaba entre 33 y 70 años; el reparto por décadas se puede ver en la figura 2.

FIGURA 2:
Distribución por edades del grupo global



Existe asociación entre el consumo de tabaco y alcohol en los distintos grupos, por lo que los efectos negativos de dicha adicción podrían ser un factor de confusión en relación con el metabolismo óseo ($p < 0,001$). Figura 3.

FIGURA 3:
Distribución del hábito tabáquico en los distintos grupos



IV.1.- GRUPO I CONTROL.

El grupo I control lo componen 17 sujetos sin hepatopatía, enfermedad conocida, ni toma de medicamentos, que se ofrecieron voluntarios para el estudio; siete de ellos eran fumadores. Ninguno de ellos refería antecedentes de alteración ósea.

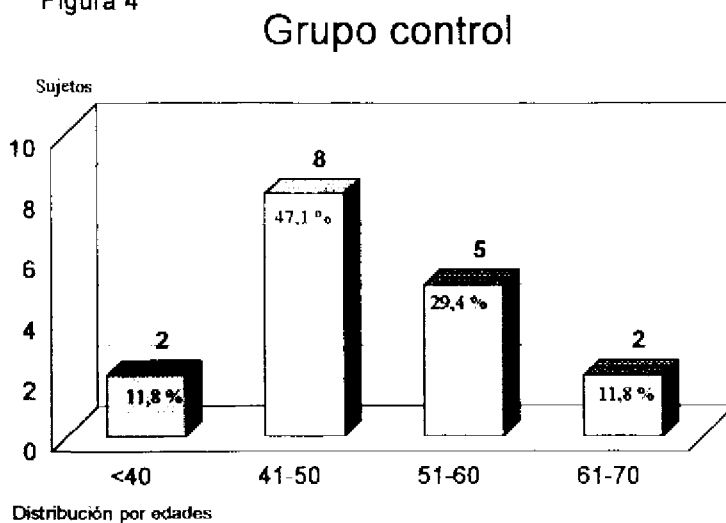
La edad media era de $48,4 \pm 7,7$ años; la media de ingesta de alcohol al día era de $10,2 \pm 17,7$ gramos. Tabla 5.

Tabla 5. Variables cualitativas del grupo control.(n=17)

Variable	Media \pm DE
Edad	48.47 ± 7.71
Años hepatopatía	0
Gramos/alcohol	10.24 ± 17.76
Años ingesta	2.94 ± 4.7

El reparto por décadas de la edad de los sujetos del grupo control se observa en la figura 4.

Figura 4



En la tabla 6 se describen los valores medios y la desviación estándar de diversos parámetros hematológicos y bioquímicos del grupo I control.

Tabla 6. Variables hematológicas y bioquímicas en el grupo control. (n =17)

Variable	Media \pm DE
Albúmina	4.45 gr/dl \pm 0.50
Protrombina	100 % \pm 0
Bilirrubina total	0.84 mg/dl \pm 1.28
Gammaglobulina	0.50 gr/dl \pm 0.11
GGTP	42 U/L \pm 73.24
Fosfatasa alcalina	187.76 U/L \pm 140.88
GOT	21.24 U/L \pm 3.90
CHE	7.43 mU/ml \pm 1.39
MCV	87.53 fl \pm 4.81
Hematocrito	42.53 % \pm 6.47
Creatinina	1.02 mg/dl \pm 0.08
Acl. creatinina	109.71 ml/m \pm 16.18

Los valores **medios** de 25-hidroxivitamina D, calcitriol, osteocalcina y PTHi estaban dentro de los límites de la normalidad.

Sin embargo la 25-hidroxivitamina D estaba en cuatro sujetos (23,5 %) por debajo del límite de depleción (10 ng/ml). El calcitriol estaba en todos los sujetos en niveles normales. La osteocalcina en siete sujetos (41%) estaba por debajo del límite inferior de la normalidad de nuestro laboratorio y la PTHi en tres sujetos (17%)

estaba por encima del límite normal de nuestro laboratorio.

Todos los sujetos tenían la testosterona en niveles normales. Los valores medios de calcio, fósforo, calcio iónico y magnesio eran normales. Los valores medios de calciuria, fosfaturia, magnesuria, RTP e IeCa eran normales. Tabla 7.

Tabla 7. Variables relacionadas con el metabolismo óseo en el grupo control. (n =17)

Variable	Media \pm DE
25-hidroxivitamina D	20 ng/ml \pm 12.97
Calcitriol	37.65 pg/ml \pm 12.29
Osteocalcina	2.19 ng/ml \pm 0.87
PTHi	35.47 pg/ml \pm 16.17
Calcio	9.28 mg/dl \pm 0.46
Fósforo	3.18 mg/dl \pm 0.50
Calcio iónico	1.25 mmol/l \pm 0.04
Magnesio	1.94 mg/dl \pm 0.11
Testosterona	4544 pg/ml \pm 1228.59
Calcio orina	188.2 mg/24h \pm 87.38
Fósforo orina	680.29 mg/24h \pm 285.85
Magnesio orina	103.57 mg/24h \pm 63.47
RTP	84.14 % \pm 8.09
IeCa	0.16 mg/100 fg \pm 0.13

Los valores medios de la densidad mineral ósea (DMO), en las distintas variables densitométricas del grupo control estaban dentro de los límites normales. Tabla 8.

Sin embargo, en un sujeto la DMO a nivel de dos variables Z del cuello femoral eran mayores de dos desviaciones estándar por debajo de la media; y en otros dos

sujetos el valor a nivel lumbar de DMO era mayor de dos desviaciones estándar por debajo de la media, por lo que podríamos decir que el 17% de los casos tenía una DMO patológica.

Tabla 8. Variables densitométricas en el grupo control. (n =17)

Densitometría	Media ± DE
Neck Z	-0.24 ± 1.18
Troch Z	-0.24 ± 0.99
Total Z	-0.18 ± 1.04
Ward Z	-0.21 ± 1.02
Lumbar Z	-0.70 ± 1.23

IV.2.- GRUPO II HEPATOPATÍA CRÓNICA NO ALCOHÓLICA.

El grupo II lo integran 25 pacientes con hepatopatía crónica de origen no alcohólico, de los cuales ocho tenían ascitis. Sólo uno de los pacientes (4%) refería una fractura de hombro reciente. Nueve pacientes eran fumadores. En el interrogatorio sobre toma de medicamentos en el momento del estudio: seis tomaban una tableta/día de Ameride^R (50 mg de Hidroclorotiazida y 5 mg de clorhidrato de amilorida).

Según la clasificación de Child como indicador de gravedad de la hepatopatía, doce enfermos estaban en el grado A de Child, diez en el grado B y tres en el grado C de Child. Once enfermos tenían realizada biopsia hepática.

La serología del virus B era negativa en 19 pacientes y en 6 pacientes no se había determinado. La serología para el virus C fue positiva en 14 sujetos, en 6 era negativa y en 5 pacientes no se había determinado. Solo 9 enfermos fumaban. Tabla 9.

Tabla 9. Variables cualitativas en el grupo de hepatopatía crónica no etanólica

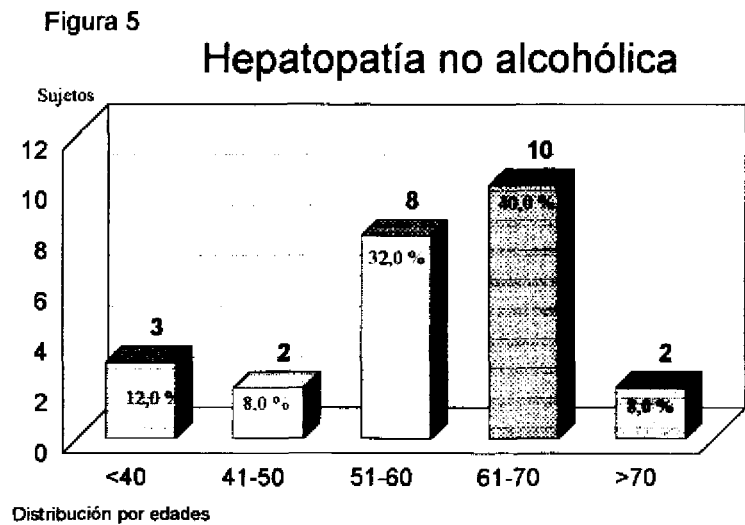
	Nº PACIENTES n=25	PORCENTAJE
CHILD		
A	12	48
B	10	40
C	3	12
BIOPSIA		
SI	11	44
NO	14	56
VHB		
POSITIVO	0	0
NEGATIVO	19	76
NO REALIZADO	6	24
VHC		
POSITIVO	14	56
NEGATIVO	6	24
NO REALIZADO	5	20
FUMADOR		
SI	9	36
NO	13	52
NO RECOGIDO	3	12

La edad media de éstos pacientes era de $56,8 \pm 10,8$ años. Se conocía la existencia de la hepatopatía con una duración media de $5 \pm 5,3$ años. La ingesta de alcohol era de $12,6 \pm 19,4$ gr de alcohol al día. Tabla 10.

Tabla 10. Variables cualitativas en hepatopatía crónica no etanólica (n =25)

Variable	Media
Edad	$56,88 \pm 10,8$
Años hepatopatía	$5 \pm 5,3$
Gr. alcohol	$12,6 \pm 19,4$
Años ingesta	$4 \pm 5,5$

El reparto por décadas de la edad de los pacientes con hepatopatía crónica no etanólica se puede ver en la figura 5.



En la tabla 11 se muestran las medias y la desviación estándar de las determinaciones analíticas sistemáticas realizadas en éstos enfermos, compatibles con afectación hepática.

Comparado con el grupo control se observa disminución significativa de los valores medios de albúmina, protrombina, Che (seudocolinesterasa) y hematocrito; así como elevación significativa de las cifras medias de bilirrubina, gammaglobulina, GGTP, fosfatasa alcalina y GOT.

No encontramos diferencias significativas en el volumen corpuscular medio, creatinina y aclaramiento de creatinina.

Tabla 11. Variables hematológicas y bioquímicas. Hepatopatía crónica no etanólica. (n =25)

Variable	Media \pm DE	Control	p
Albúmina gr/dl	3,38 \pm 0,72	4,45 \pm 0,50	< 0,001 *
Protrombina %	70,6 \pm 20,41	100 \pm 0	< 0,001 *
Bilirrubina mg/dl	1,46 \pm 0,77	0,84 \pm 1,28	< 0,001 *
Gammaglob. gr/dl	1,70 \pm 0,60	0,50 \pm 0,11	< 0,01 *
GGTP U/L	100 \pm 109,7	42 \pm 73,24	< 0,001 *
Fosf. alcalina U/L	288,12 \pm 167,22	187,76 \pm 140,88	< 0,001 *
GOT U/L	104,2 \pm 108,79	21,24 \pm 3,90	< 0,001 *
CHE mU/ml	4,21 \pm 1,95	7,43 \pm 1,39	< 0,001 *
MCV fl	86,09 \pm 9,88	87,53 \pm 4,81	NS
Hcto. %	35,84 \pm 6,27	42,53 \pm 6,47	< 0,005 *
Creatinina mg/dl	1,08 \pm 0,31	1,02 \pm 0,08	NS
Acl. creat. ml/m	96,0 \pm 40,06	109,71 \pm 16,18	NS

* Test empleado U de Mann-Whitney

Se comparan los valores de los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo óseo mediante la T de Student (aplicando el test de la U de Mann-Whitney) con las medias de los controles.

Se observa que las medias de 25-hidroxivitamina D, calcitriol y testosterona de los enfermos con hepatopatía son menores significativamente que en los controles. Las medias de calciuria, fosfaturia y RTP son normales pero mayores en los sujetos control que en los pacientes con hepatopatía.

No encontramos diferencias significativas entre los niveles de osteocalcina, PTHi, calcio, fósforo, calcio iónico, magnesio, magnesuria e IeCa.

Entre los 25 enfermos, 18 (72%) de ellos tenían la 25-hidroxivitamina D por debajo de 10 ng/ml, quedando la media en el límite bajo de la normalidad. La media

de calcitriol era normal; pero en tres (12%) pacientes el calcitriol estaba por debajo de los valores normales de nuestro laboratorio.

La media de osteocalcina está por debajo de los valores normales de nuestro laboratorio, siendo la osteocalcina menor a estos valores en 14 (56%) enfermos. La media de la PTHi era normal, pero en cinco enfermos (20%) los niveles estaban por encima de los valores normales en nuestro laboratorio (coincidentalmente dos pacientes tenían creatinina de 1,5 mg/dl y otros dos creatinina de 1,3 mg/dl).

La calcemia y el calcio iónico estaban en 2 enfermos en niveles inferiores a los valores normales de nuestro laboratorio. En 12 (48%) enfermos la testosterona era inferior a los valores normales de nuestro laboratorio, resultando los niveles medios de testosterona en el límite bajo de la normalidad. Tabla 12.

Tabla 12. Variables relacionadas con el metabolismo óseo. Hepatopatía crónica no etanólica) n =25

Variable	Media ± DE	Control	p
25-hidroxivit D ng/ml	10.12 ± 9.74	20±12.97	< 0,005 *
Calcitriol pg/ml	22.88 ± 12.64	37.65±12.29	< 0,001 *
Osteocalcina ng/ml	1.79 ± 1.28	2.19±0.87	NS
PTHi pg/ml	31.44 ± 23.78	35.47±16.17	NS
Calcio mg/dl	8.99 ± 0.73	9.28±0.46	NS
Fósforo mg/dl	3.21 ± 0.71	3.18±0.50	NS
Ca iónico mmol/l	1.20 ± 0.05	1.25±0.04	NS
Magnesio mg/dl	1.99 ± 0.27	1.94±0.11	NS
Testosterona pg/ml	3095.05 ± 2292.21	4544±1228.5	< 0.01 *
Calcio orina mg/24h	91.42 ± 63.79	188.2±87.38	< 0.05 *
Fosfatúria mg/24h	391.17 ± 258.44	680.29±285.8	< 0.05 *
Magnesiuria mg/24h	135.09 ± 78.92	103.5±63.4	NS
RTP %	91.73± 3.58	84.14±8.09	< 0,05 *
IeCa mg/100 fg	0.07 ± 0.05	0.16±0.13	NS

* Test empleado U de Mann-Whitney

Los valores medios de las distintas variables de la densitometría están dentro de los límites normales y comparados con las medias de los sujetos controles, mediante la T de Student, no encontramos diferencias significativas (tabla 13).

Sin embargo en cuatro (16%) enfermos la DMO era mayor de dos desviaciones estándar por debajo de la media de la normalidad, a nivel de cuello femoral; y en seis (24%) enfermos se detectaron niveles bajos de DMO a nivel de columna lumbar; (tres enfermos de ellos tenían valores bajos en las dos localizaciones). En total el 28% de los pacientes tenían una DMO patológica.

Tabla 13. Variables de la densitometría. Hepatopatía crónica no etanólica. n =25

Densitometría	Media \pm DE	Control	p
Neck Z	-0,16 \pm 0,87	-0,24 \pm 1,18	NS
Troch Z	-0,50 \pm 0,94	-0,24 \pm 0,99	NS
Total Z	-0,04 \pm 1,11	-0,18 \pm 1,04	NS
Ward Z	-0,40 \pm 0,87	-0,21 \pm 1,02	NS
Lumbar Z	-0,97 \pm 1,65	-0,70 \pm 1,23	NS

IV.3.- GRUPO III ALCOHÓLICOS NO HEPATÓPATAS.

El grupo III de pacientes alcohólicos, sin hepatopatía lo integran 21 varones, 18 de ellos fumadores. Ninguno tenía ascitis, ni se realizó graduación de Child por no tener hepatopatía. Uno de los sujetos (4,7%) refería fracturas costales tras traumatismo. Sólo seis enfermos tenían el VHB negativo, en los 15 restantes no se

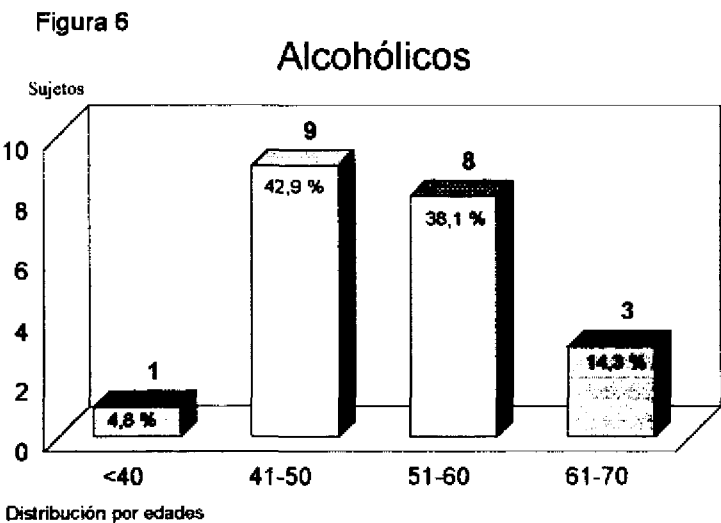
había determinado. Cuatro enfermos tenían antiVHC negativo, al resto no se les había determinado.

La edad media era de $51,9 \pm 8,4$ años en éste grupo de pacientes. La ingesta etanólica media era de $168,5 \pm 53,2$ gr de alcohol al día y con una media de $21,4 \pm 6,1$ años de consumo alcohólico. Tabla 14.

Tabla 14. Variables cualitativas del grupo alcohólico: n =21

Variable	Media \pm DE
Edad	$51,9 \pm 8,4$
Años hepatopatía.	0
Gr. alcohol	$168,5 \pm 53,2$
Años ingesta	$21,4 \pm 6,1$

El reparto por décadas de la edad de los pacientes alcohólicos está reflejada en la figura 6.



Los niveles medios de GGTP y MCV están elevados y muestran diferencias significativas respecto a los controles, pudiéndolo relacionar con la ingesta alcohólica. Las medias del resto de los resultados analíticos sistemáticos son todos normales, aunque muestran diferencias significativas los valores de albúmina, bilirrubina, gammaglobulina y aclaramiento de creatinina, no consideramos que estas diferencias tengan repercusión clínica. Tabla 15.

Tabla 15. Variables hematológicas y bioquímicas del grupo alcohólico. n=21

Variable	Media \pm DE	Control	p
Albúmina gr/dl	3.95 \pm 0.45	4.45 \pm 0.50	< 0.005 *
Protrombina %	98.24 \pm 8.07	100 \pm 0	NS
Bilirrubina mg/dl	0.50 \pm 0.29	0.84 \pm 1.28	< 0.01 *
Gammaglob. gr/dl	0.81 \pm 0.33	0.50 \pm 0.11	< 0.05 *
GGTP U/L	155.14 \pm 215.43	42 \pm 73.24	< 0.005 *
Fosf. alcalina U/L	164.20 \pm 69.84	187.76 \pm 140.88	NS
GOT U/L	40 \pm 28.05	21.24 \pm 3.90	NS
CHE mU/ml	6.26 \pm 2.21	7.43 \pm 1.39	NS
MCV fl	97.40 \pm 10.33	87.53 \pm 4.81	< 0.005 *
Hcto. %	40.95 \pm 6.87	42.53 \pm 6.47	NS
Creatinina mg/dl	1.01 \pm 0.19	1.02 \pm 0.08	NS
Acl. creatinina mg/m	91.88 \pm 18.87	109.71 \pm 16.18	< 0.05 *

* Test empleado de la U de Mann-Whitney

Se comparan los resultados de los valores medios de los análisis relacionados con el metabolismo óseo, mediante la T de Student (empleando el test de la U de Mann-Whitney), con los controles; observando niveles significativamente mas altos de calcio y fósforo en los sujetos alcohólicos que en los controles, sin significación clínica; por otro lado la fosfaturia es menor en los alcohólicos. No se encuentran diferencias significativas en el resto de las variables. Tabla 16.

La media de 25-hidroxivitamina D estaba cerca del límite bajo de depleción, resultando en 12 enfermos (57,1%) los niveles de 25-hidroxivitamina D por debajo de dicho límite.

Las medias de calcitriol, osteocalcina y PTHi estaban dentro de los límites normales, sólo un enfermo, tenía el calcitriol por debajo de los límites normales, los niveles de osteocalcina en ocho enfermos (38%) estaban por debajo de la normalidad. En cinco enfermos (23,8%) la PTHi era superior a los valores normales.

En todos los sujetos el calcio iónico estaba dentro de los límites normales. Las medias de calcemia, fosforemia, magnesemia, calciuria, fosfaturia, magnesuria y RTP eran normales. El IeCa estaba por encima de los límites normales en 6 sujetos (28,5%) pero la media de los sujetos resultaba normal. Sólo un enfermo tenía la testosterona por debajo de los valores normales, la media resultaba normal.

Tabla 16. Variables relacionadas con el metabolismo óseo del grupo alcohólico. n =21

Variable	Media ± DE	Control	p
25-hidroxivit D ng/ml	13.10 ± 14.14	20 ± 12.97	NS
Calcitriol pg/ml	29.05 ± 15.13	37.65 ± 12.29	NS
Osteocalcina ng/ml	2.53 ± 1.38	2.19 ± 0.87	NS
PTHi pg/ml	33.81 ± 21.00	35.47 ± 16.17	NS
Calcio mg/dl	9.59 ± 0.37	9.28 ± 0.46	< 0.05 *
Fósforo mg/dl	3.79 ± 0.85	3.18 ± 0.50	< 0.05 *
Ca iónico mmol/l	1.27 ± 0.05	1.25 ± 0.04	NS
Magnesio mg/dl	1.99 ± 0.16	1.94 ± 0.11	NS
Testosterona pg/ml	4669.26 ± 1373.23	4544 ± 1228.5	NS
Calcio orina mg/24h	129.74 ± 90.22	188.2 ± 87.38	NS
Fósforo orina mg/24h	441.74 ± 218.94	680.29 ± 285.8	< 0.05 *
Magnesuria mg/24h	103.33 ± 50.61	103.5 ± 63.4	NS
RTP %	89.63 ± 3.65	84.14 ± 8.09	NS
IeCa mg/100 fg	0.10 ± 0.07	0.16 ± 0.13	NS

* Test empleado U de Mann-Whitney

Los valores medios de las distintas variables de la densitometría están dentro de los límites normales en el grupo de sujetos alcohólicos, se comparan los resultados con los controles, mediante la T de Student, no encontrando diferencias significativas. Tabla 17.

En dos sujetos se detectó una DMO, a nivel lumbar, mayor de dos desviaciones estándar por debajo de la media de los normales.

Otros dos enfermos tenían valores bajos de DMO a nivel de cuello femoral (uno de ellos tenía disminución en las dos localizaciones).

En total, el 14,2% de los pacientes alcohólicos tenían una DMO patológica.

Tabla 17. Variables densitométricas del grupo alcohólico. n =21

Densitometría	Media ± DE	Control	p
Neck Z	-0.25 ± 1.09	-0.24±1.18	NS
Troch Z	-0.30 ± 0.96	-0.24±0.99	NS
Total Z	-0.27 ± 0.95	-0.18±1.04	NS
Ward Z	-0.38 ± 1.09	-0.21±1.02	NS
Lumbar Z	-0.61 ± 1.09	-0.70±1.23	NS

IV.4.- GRUPO IV HEPATOPATÍA CRÓNICA ALCOHÓLICA.

El grupo IV lo componen 23 pacientes con hepatopatía crónica de origen etanólico, trece de ellos tenían ascitis. Cuatro de los pacientes (17,3%) tenían antecedentes de fractura reciente tras traumatismo: uno había tenido fractura de olécranon, otro fractura de pierna, otro fractura de escafoides y el otro fractura de húmero y costillas.

El interrogatorio sobre toma de medicamentos detectó que ocho pacientes tomaban Ameride^R una tableta al día.

Según la clasificación de Child, quedaron agrupados los enfermos en: siete enfermos en el grupo A de Child, diez enfermos en el grado B y seis enfermos en el grado C de Child.

Se había realizado biopsia hepática solo en cuatro pacientes, habiendo llegado al diagnóstico de los 19 restantes por historia clínica, exploración física, análisis de laboratorio y ecografía abdominal.

Veinte pacientes tenían la serología para el virus de la hepatitis B negativo y en tres de ellos no se había determinado. Dos enfermos tenían la serología antiVHC positiva, 17 enfermos la tenían negativa y en 4 no se les había determinado. 21 enfermos eran fumadores. Tabla 18.

Tabla 18. Variables cualitativas del grupo de hepatopatía crónica etanólica

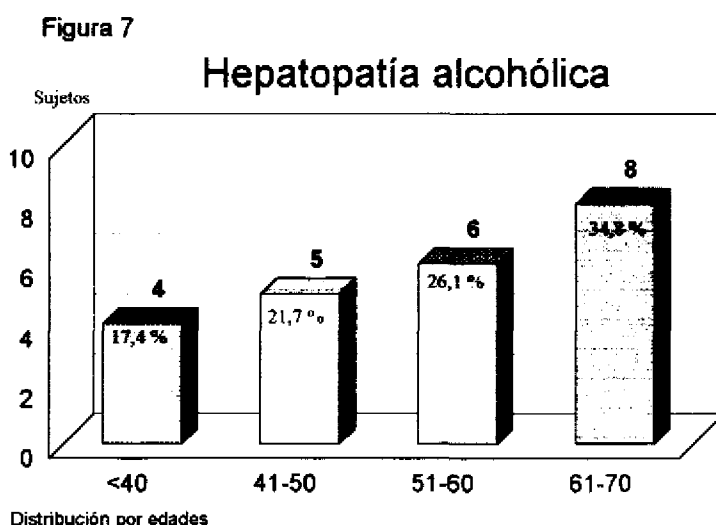
	Nº PACIENTES (n=23)	PORCENTAJE
CHILD		
A	7	30,4
B	10	43,5
C	6	26,1
BIOPSIA HEPÁTICA		
SI	4	17,4
NO	19	82,6
VHB		
POSITIVO	0	0
NEGATIVO	20	87,0
NO SE DETERMINÓ	3	13,0
VHC		
POSITIVO	2	8,7
NEGATIVO	17	73,9
NO SE DETERMINÓ	4	17,4
FUMADOR		
SÍ	21	91,3
NO	1	4,3
NO RECOGIDO	1	4,3

La edad media de éste grupo de pacientes era de $52,2 \pm 10,6$, se conocía el diagnóstico de hepatopatía desde hacia $4,3 \pm 4,5$ años de media y la ingesta media de alcohol fue de $210 \pm 66,9$ gr. al día durante 26,5 años de media. Tabla 19.

Tabla 19. Variables cualitativas del grupo de hepatopatía crónica etanólica. n = 23

VARIABLE	MEDIA \pm DE
Edad	$52,2 \pm 10,6$
Años hepatopatía.	$4,3 \pm 4,5$
Gr. alcohol	$210 \pm 66,9$
Años ingesta	$26,52 \pm 11,02$

El reparto por décadas de la edad de los pacientes con hepatopatía crónica alcohólica se observa en la figura 7.



En la tabla 20 se observan las medias de los resultados analíticos sistemáticos en este grupo de hepatopatía crónica etanólica comparándolos con el grupo control.

Tabla 20. Variables hematológicas y bioquímicas. Hepatopatía crónica etanólica. n =23

Variable	Media \pm DE	Control	p
Albúmina gr/dl	3.14 \pm 0.66	4.45 \pm 0.50	< 0.001 *
Protrombina %	58.2 \pm 17.5	100 \pm 0	< 0.001 *
Bilirrubina mg/dl	4.7 \pm 5.2	0.84 \pm 1.28	< 0.001 *
Gammaglob. gr/dl	1.84 \pm 0.83	0.50 \pm 0.11	< 0.05 *
GGTP U/L	170.14 \pm 169.23	42 \pm 73.24	< 0.001 *
Fosfatasa alc. U/L	264.05 \pm 125.31	187.76 \pm 140.88	< 0.01 *
GOT U/L	85.3 \pm 77.68	21.24 \pm 3.90	< 0.001 *
CHE mu/ml	3.39 \pm 1.90	7.43 \pm 1.39	< 0.005 *
MCV fl	96.75 \pm 9.11	87.53 \pm 4.81	< 0.005 *
HCTO %	36.09 \pm 4.55	42.53 \pm 6.47	< 0.005 *
Creatinina mg/dl	0.88 \pm 0.26	1.02 \pm 0.08	NS
Aclar. creatinina ml/m	93.65 \pm 33.34	109.71 \pm 16.18	< 0.05 *

* Test empleado U de Mann-Whitney

Se observan niveles significativamente más bajos de albúmina, protrombina, pseudocolinesterasa (Che) y hematocrito, así como cifras significativamente más altas de bilirrubina, gammaglobulina, gammaglutamiltranspeptidasa (GGTP), fosfatasa alcalina, GOT y MCV, todo ello compatible con el diagnóstico de hepatopatía crónica.

En la tabla 21 se pueden observar los resultados de las medias de los análisis relacionados con el metabolismo óseo comparándolos con los controles, mediante la T de Student (empleando el test de la U de Mann-Whitney).

Se encuentran niveles medios significativamente más bajos de 25-hidroxivitamina D, calcitriol, PTH, magnesio y fosfaturia en los pacientes con hepatopatía crónica alcohólica que en los controles. No se encuentran diferencias significativas en el resto de las variables.

La 25-hidroxivitamina D en 18 enfermos (78,3%) mostraba niveles inferiores a 10 ng/ml. El calcitriol en 4 enfermos (17,4%) estaba en niveles inferiores a la normalidad.

La osteocalcina en nueve enfermos (39%) era inferior a la normalidad y la PTH en dos pacientes (8,6%) era superior a los valores normales (uno de los pacientes tenía la creatinina de 1,4 mg/dl).

Dos enfermos (8,6%) tenían el calcio iónico por debajo de los niveles normales en nuestro laboratorio. El magnesio en sangre está cerca de los límites bajos de la

normalidad. Los niveles de testosterona en 6 pacientes (26%) estaban por debajo de la normalidad.

Dos enfermos (8,6%) tenían el IeCa superior a los niveles normales en nuestro laboratorio.

Tabla 21. Variables relacionadas con el metabolismo óseo. Hepatopatía crónica etanólica. n=23

Variable	Media \pm DE	Control	p
25-hidroxivit D ng/ml	7,35 \pm 12,24	20 \pm 12,97	< 0,005 *
Calcitriol pg/ml	15,94 \pm 7,92	37,65 \pm 12,29	< 0,001 *
Osteocalcina ng/ml	2,46 \pm 1,57	2,19 \pm 0,87	NS
PTHi pg/ml	19,96 \pm 11,64	35,47 \pm 16,17	< 0,005 *
Calcio mg/dl	9,05 \pm 0,61	9,28 \pm 0,46	NS
Fósforo mg/dl	3,67 \pm 0,99	3,18 \pm 0,50	NS
Ca iónico mmol/l	1,24 \pm 0,06	1,25 \pm 0,04	NS
Magnesio mg/dl	1,66 \pm 0,28	1,94 \pm 0,11	< 0,05 *
Testosterona pg/ml	4271,86 \pm 2369,52	4544 \pm 1228,5	NS
Calcio orina mg/24h	129,9 \pm 107	188,2 \pm 87,38	NS
Fósforo orina mg/24h	414,36 \pm 244	680,29 \pm 285,8	< 0,05 *
Magnesia mg/24h	143,3 \pm 78,9	103,5 \pm 63,4	NS
RTP %	89,63 \pm 4,21	84,14 \pm 8,09	NS
IECa mg/100 fg	0,12 \pm 0,07	0,16 \pm 0,13	NS

* Test empleado U de Mann-Whitney

En cuatro enfermos (17,3%) la densitometría a nivel lumbar muestra una DMO mayor de dos desviaciones estándar por debajo de la media de los sujetos normales.

A nivel del cuello femoral en 9 enfermos (39,1 %) los niveles de DMO están a más de dos desviaciones estándar por debajo de la media (tres de ellos también se consideraban patológicos a nivel lumbar).

En total el 43,4 % de este grupo de pacientes tenían DMO patológica en alguna de las variables. Sin embargo los valores medios de la DMO de este grupo de

pacientes resultan dentro de los límites normales en todas las variables. Se comparan los resultados con la media de los controles, mediante la T de Student (empleando el test de la U de Mann-Whitney), encontrando significativamente menor densidad mineral ósea en las variables Troch, Total y Ward (puntuación Z) de los pacientes con hepatopatía alcohólica que en los controles. Tabla 22.

Tabla 22. Variables densitométricas. Hepatopatía crónica etanólica. n =23

Densitometría	Media ± DE	Control	p
Neck-Z	-0.88 ± 1.19	-0.24 ± 1.18	NS
Troch-Z	-1.30 ± 1.61	-0.24 ± 0.99	< 0,05 *
Total-Z	-1.04 ± 1.42	-0.18 ± 1.04	< 0,05 *
Ward-Z	-0.93 ± 1.43	-0.21 ± 1.02	< 0,05 *
Lumbar-Z	-1.15 ± 1.14	-0.70 ± 1.23	NS

* Test empleado U de Mann-Whitney

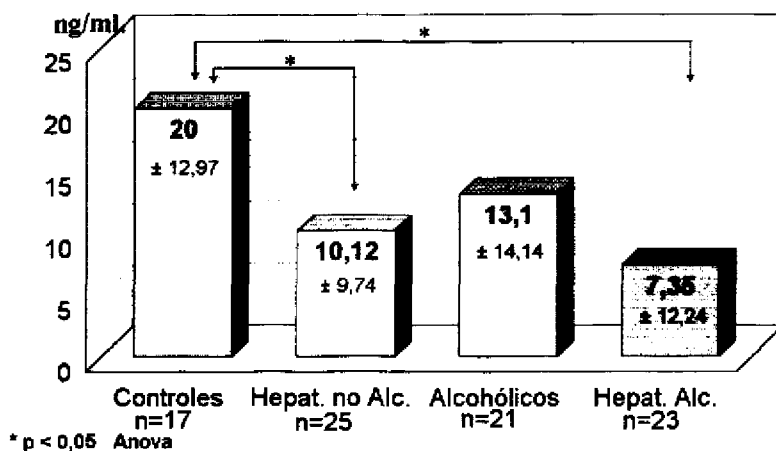
IV.5.- LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO ÓSEO: COMPARACIÓN EN LOS CUATRO GRUPOS.

Se comparan los cuatro grupos de sujetos mediante el análisis de la varianza, en las distintas variables relacionadas con el metabolismo óseo.

Las medias de los valores de **25-hidroxivitamina D** en los cuatro grupos muestran diferencias significativas: los grupos II y IV (hepatopatía crónica y hepatopatía crónica alcohólica) tienen unas medias menores que el grupo I control (p < 0,05). Figura 8.

FIGURA 8:

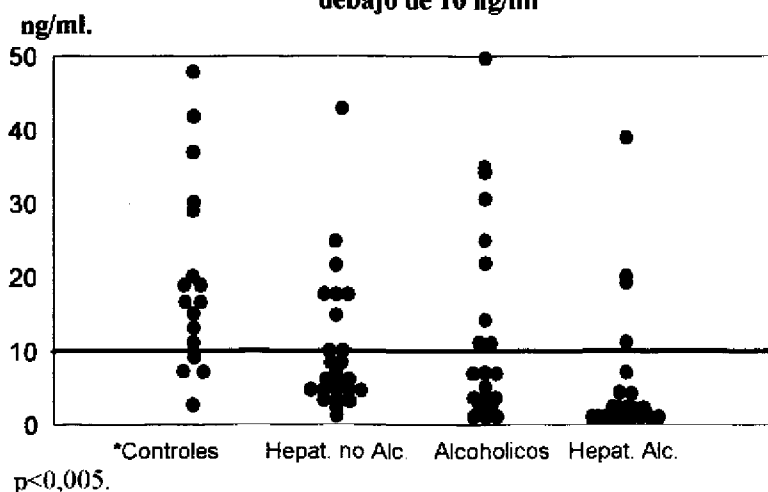
Niveles de 25-hidroxivitamina D en los cuatro grupos



Por otro lado si comparamos el número de pacientes que tenían la 25-hidroxivitamina D por debajo de 10 ng/ml, se observan diferencias significativas ($p < 0,005$) en los distintos grupos, dado que la mayoría de sujetos del grupo I control tenían la 25-hidroxivitamina D por encima de los valores normales, al contrario de los otros tres grupos. Figura 9.

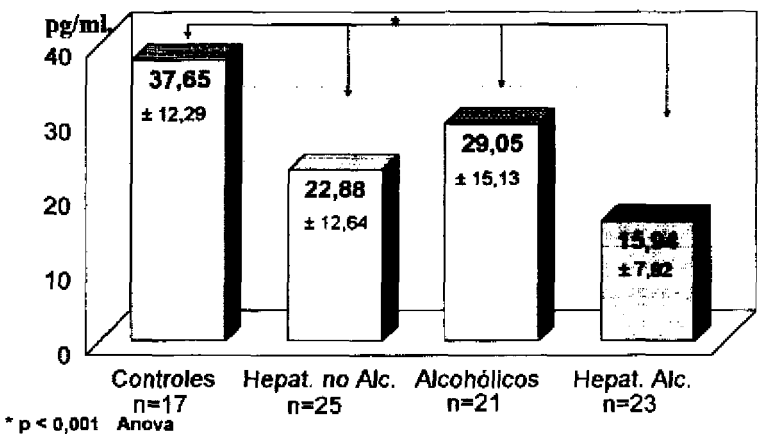
FIGURA 9:

Nº de pacientes/por grupo con niveles de 25-Hidroxivitamina D por debajo de 10 ng/ml



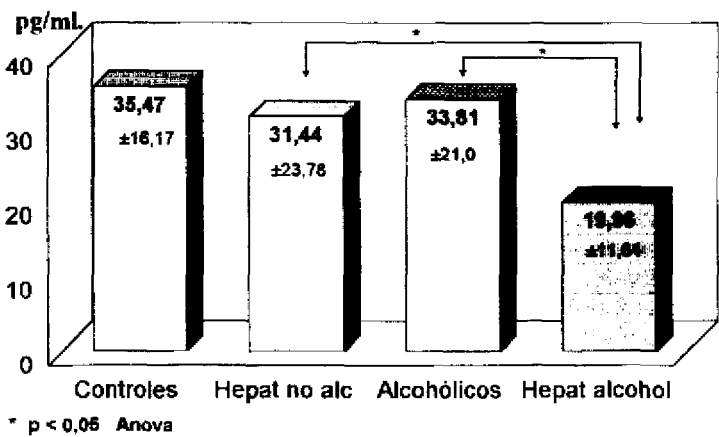
Las medias de los niveles de **calcitriol** muestran diferencias significativas entre el grupo IV que es menor que en los grupos I y III; y también el grupo I tiene niveles mayores que los otros tres grupos ($p < 0,001$). Figura 10.

FIGURA 10:
Niveles de calcitriol en los cuatro grupos



El grupo IV de pacientes con hepatopatía crónica alcohólica tiene una media de PTHi significativamente menor que los grupos II de pacientes con hepatopatía crónica y III de pacientes alcohólicos ($p < 0,05$). Figura 11.

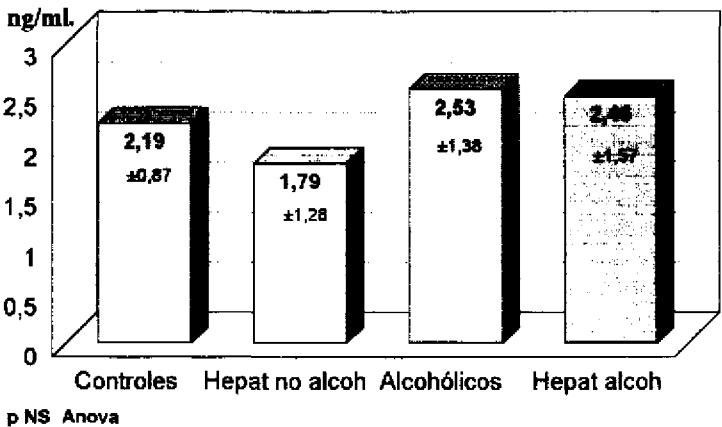
FIGURA 11:
Niveles de PTHi en los cuatro grupos



Los niveles medios de osteocalcina no muestran diferencias significativas entre los cuatro grupos. Figura 12.

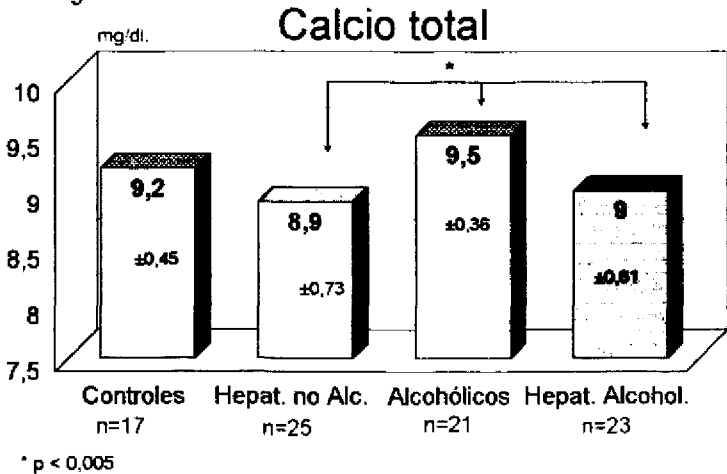
FIGURA 12:

Niveles de osteocalcina en los cuatro grupos

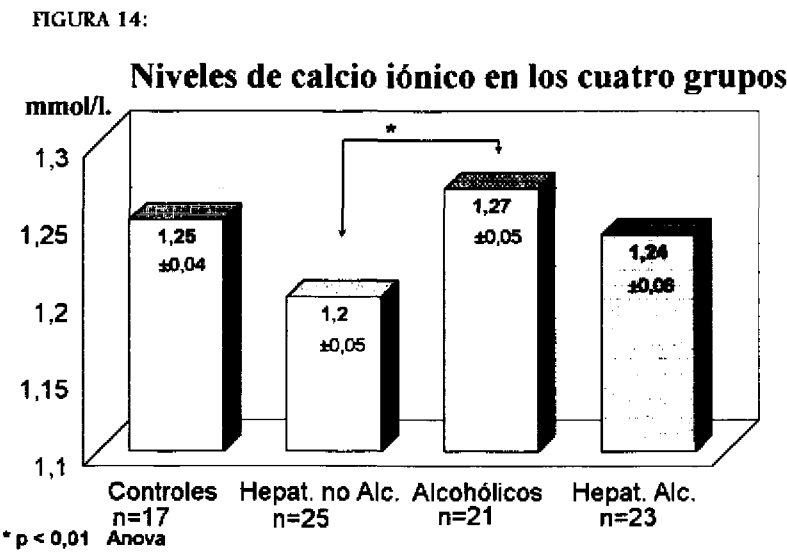


El grupo III de pacientes alcohólicos tiene niveles de calcio total más altos que los grupos II de pacientes hepatópatas crónicos y IV de pacientes hepatópatas crónicos alcohólicos con una $p < 0,005$. Figura 13.

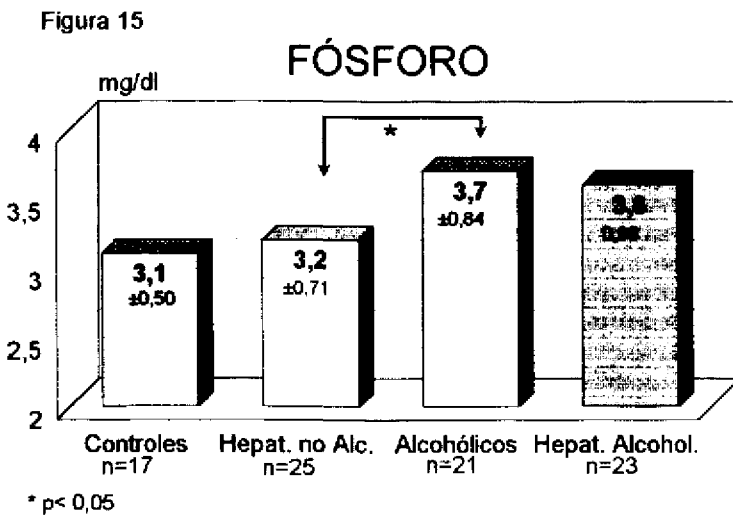
Figura13



El grupo II (hepatópatas crónicos) tiene la media de calcio iónico menor significativamente que el grupo III de pacientes alcohólicos ($p < 0,01$). Figura 14.

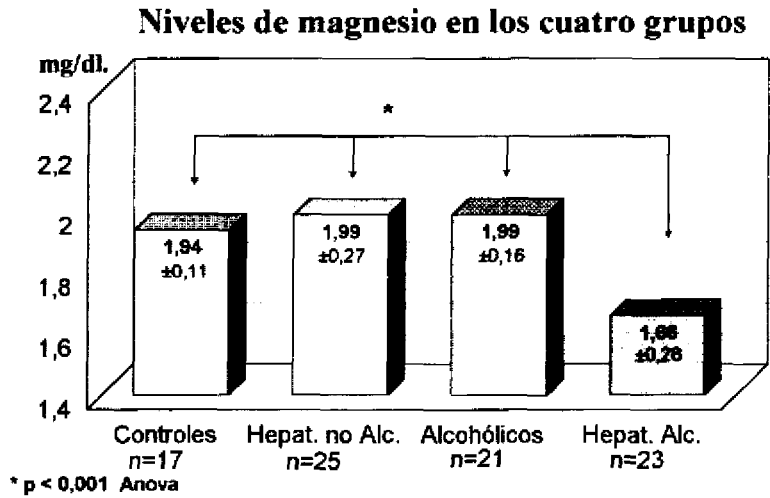


El grupo II (hepatópatas crónicos) tiene niveles de fósforo mas bajos que el grupo III de alcohólicos con una $p < 0,05$. Figura 15.



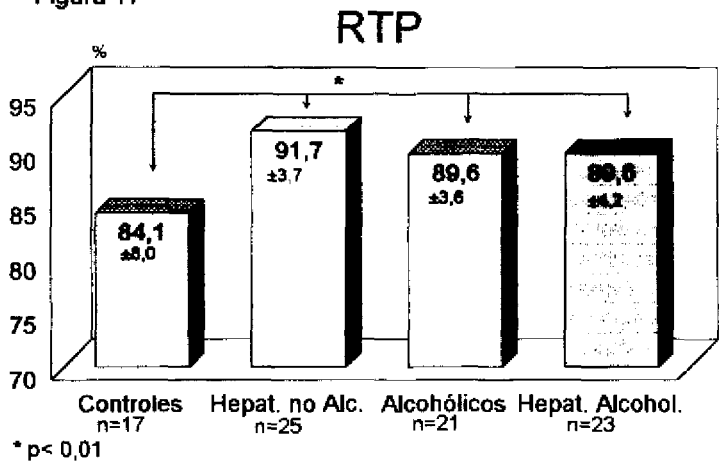
El grupo IV de pacientes con hepatopatía crónica alcohólica tiene el nivel medio de magnesemia significativamente menor que los otros tres grupos. ($p < 0,001$). Figura 16.

FIGURA 16:



Las medias de testosterona, calciuria, fosfaturia, magnesuria y de IeCa no mostraron diferencias significativas entre los cuatro grupos. El grupo I control tiene la media de RTP normal, pero es menor que en los otros tres grupos ($p < 0,01$). Figura 17.

Figura 17



IV.6.- COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA DENSITOMETRÍA EN LOS CUATRO GRUPOS.

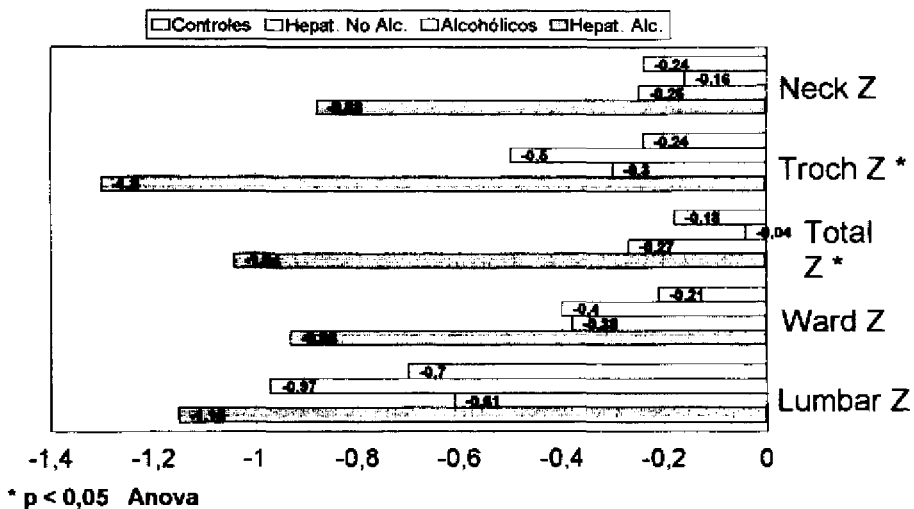
Se comparan los cuatro grupos, analizando las diferentes variables de la densitometría, tanto a nivel lumbar como a nivel de cuello femoral, mediante el análisis de la varianza.

El grupo IV de pacientes hepatópatas crónicos alcohólicos tiene una DMO (en la variable femoral Total Z) menor que los grupos II de pacientes con hepatopatía crónica y III de pacientes alcohólicos ($p < 0,05$).

El grupo IV de pacientes hepatópatas crónicos alcohólicos tiene una DMO (en la variable femoral Troch Z) menor que los otros tres grupos ($p < 0,05$). Sin embargo, no se encuentran diferencias significativas entre los cuatro grupos en las medias de las variables femorales de Neck Z y Ward Z, y de nivel lumbar (Lumbar Z). Figura 18.

FIGURA 18:

Densitometría, comparación de los cuatro grupos



IV.7.- COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO ENTRE HEPATÓPATAS Y NO HEPATÓPATAS.

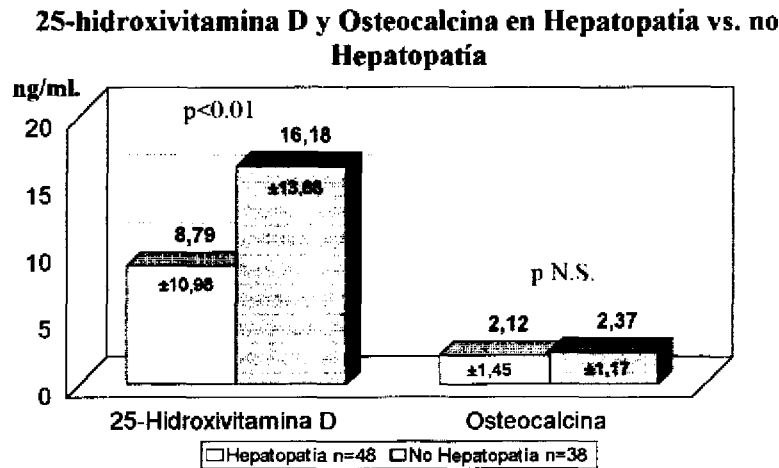
Comparamos los resultados de los análisis relacionados con el metabolismo óseo y de la densitometría entre el grupo global de 48 pacientes con hepatopatía (grupos II de etiología no alcohólica y IV de etiología alcohólica) y el grupo de 38 sujetos no hepatópatas (grupo I control y III de alcohólicos) para valorar el efecto de la hepatopatía sobre estos parámetros, mediante la prueba de la T de Student.

IV.7.1.- Efecto de la hepatopatía en las variables bioquímicas del metabolismo óseo.

Se compararon las medias de los resultados de los análisis relacionados con el metabolismo óseo, entre los 48 sujetos que tenían hepatopatía y los 38 que no tenían hepatopatía.

En los sujetos no hepatópatas los valores medios de 25-hidroxivitamina D y de calcitriol son mas elevados que en los pacientes con hepatopatía ($p < 0,01$ y $p < 0,001$ respectivamente). Figuras 19 y 20.

FIGURA 19:

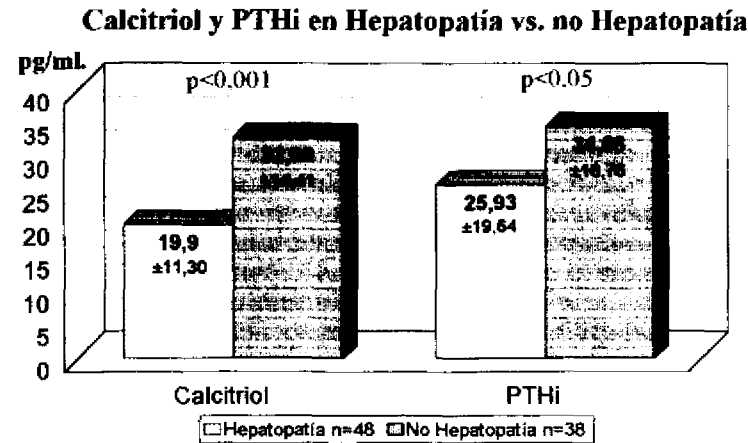


En los sujetos no hepatópatas los valores medios de osteocalcina son mayores que en los hepatópatas, pero no es una diferencia estadísticamente significativa.

Figura 19.

Los sujetos no hepatópatas tienen la media de PTH más elevada que los pacientes con hepatopatía ($p < 0,05$). Figura 20.

FIGURA 20:



Los sujetos **no** hepatópatas tienen la media de calcemia más elevada significativamente que el grupo hepatópata con una $p < 0,001$. Tabla 23.

Los sujetos **no** hepatópatas tienen la media de calcio iónico más elevada significativamente que el grupo hepatópata con una $p < 0,01$. Tabla 23.

Los sujetos **no** hepatópatas tienen la media de magnesio más alta que el grupo hepatópata con una $p < 0,005$ y por el contrario la magnesiuuria es mas alta en el grupo hepatópata que en el no hepatópata con una $p < 0,05$. Tabla 23.

La media de testosterona es mas alta en los **no** hepatópatas que en los hepatópatas con una $p < 0,05$. Tabla 23.

Las medias de fósforo, calciuria, fosfaturia, RTP e IeCa no presentan diferencias significativas entre estos dos grupos.

Tabla 23. Variables del laboratorio

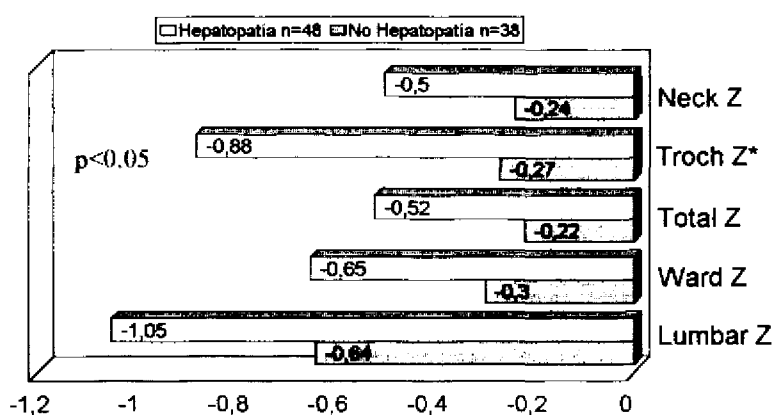
Variable	Hepatopatía n=48	No hepatopatía n=38	Valor p
Calcio mg/dl	9,01 ± 0,67	9,45 ± 0,43	< 0,001
Calcio iónico mmol/l	1,23 ± 0,06	1,27 ± 0,05	< 0,01
Magnesio mg/dl	1,77 ± 0,31	1,98 ± 0,14	< 0,005
Testosterona pg/ml	3711,47 ± 2380,0	4610,11 ± 1289,9	< 0,05
Magnesiuria mg/24 h	140,60 ± 77,8	103,40 ± 53,1	< 0,05

IV.7.2.- Estudio comparativo de las distintas variables de la densitometría.

Comparamos los resultados de las distintas variables de la densitometría entre el grupo de 48 pacientes con hepatopatía y los 38 sujetos sin hepatopatía. En el grupo de los hepatópatas la DMO (en la variable femoral Troch Z) es menor que en el grupo no hepatópata ($p < 0,05$). No se observan diferencias significativas en el resto de las variables. Figura 21.

FIGURA 21:

Densitometría en Hepatopatía vs. no Hepatopatía



IV.8.- COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS ENTRE PACIENTES ALCOHÓLICOS Y NO ALCOHÓLICOS.

Para valorar el efecto del alcoholismo sobre el metabolismo óseo, comparamos los resultados de los análisis del laboratorio y de la densitometría, mediante la prueba de la T de Student, del grupo global de 44 sujetos con ingesta alcohólica (grupos III sin hepatopatía y IV con hepatopatía) y el grupo de 42 sujetos no alcohólicos (grupos I control y II de pacientes hepatópatas crónicos no alcohólicos).

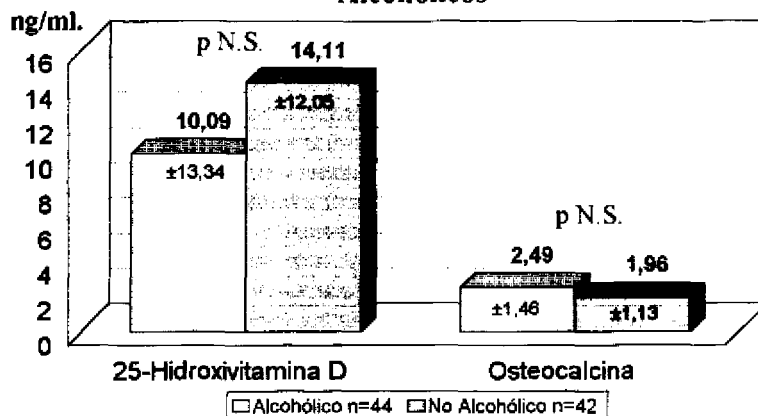
IV.8.1.- Estudio comparativo de las distintas variables del laboratorio.

Comparamos las distintas medias de los análisis relacionados con el metabolismo óseo, en los 44 sujetos alcohólicos y los 42 sujetos no alcohólicos.

Los valores de 25-hidroxivitamina D y calcitriol, son menores en el grupo de pacientes alcohólicos que en los pacientes no alcohólicos pero la diferencia no es estadísticamente significativa. Figuras 22 y 23.

FIGURA 22

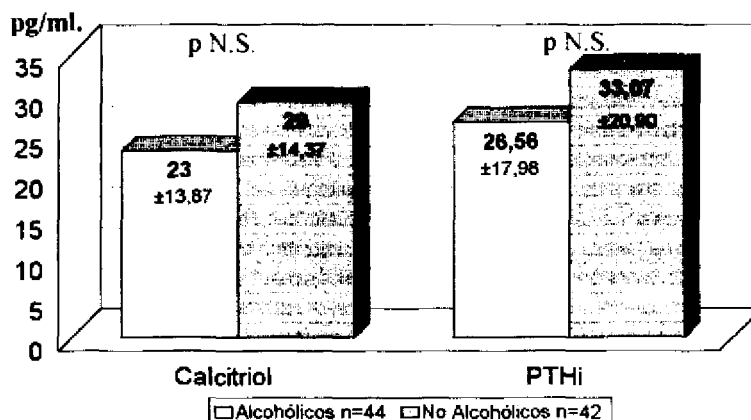
25-hidroxivitamina D y Osteocalcina en Alcohólicos vs. no Alcohólicos



Las medias de osteocalcina son mayores en el grupo de pacientes alcohólicos pero tampoco la diferencia es significativa desde el punto de vista estadístico, la PTHi no muestra diferencias significativas entre los dos grupos, figuras 22 y 23.

FIGURA 23:

Calcitriol y PTHi en Alcohólicos vs. no Alcohólicos



La calcemia, testosterona, calciuria, fosfaturia, magnesuria, RTP e 1α Ca no mostraban diferencias significativas. La media de calcio iónico es más alta en el grupo de pacientes alcohólicos que en el grupo de pacientes no alcohólicos. La fosforemia es más alta significativamente en el grupo de pacientes alcohólicos que en los pacientes no alcohólicos con una $p < 0,005$.

El magnesio en sangre es más alto en el grupo de pacientes no alcohólicos que en el grupo de pacientes alcohólicos con una $p < 0,05$. Tabla 24.

Tabla 24. Variables del laboratorio

Variable	Alcohólicos n=44	No alcohólicos n=42	Valor p
Calcio mg/dl	$9,30 \pm 0,57$	$9,11 \pm 0,64$	N.S.
Calcio iónico mmol/l	$1,26 \pm 0,06$	$1,22 \pm 0,05$	$< 0,05$
Fósforo mg/dl	$3,72 \pm 0,91$	$3,20 \pm 0,62$	$< 0,005$
Magnesio mg/dl	$1,81 \pm 0,28$	$1,97 \pm 0,21$	$< 0,05$
Testosterona pg/ml	$4456,02 \pm 1958,7$	$3760,78 \pm 1994,9$	N.S.

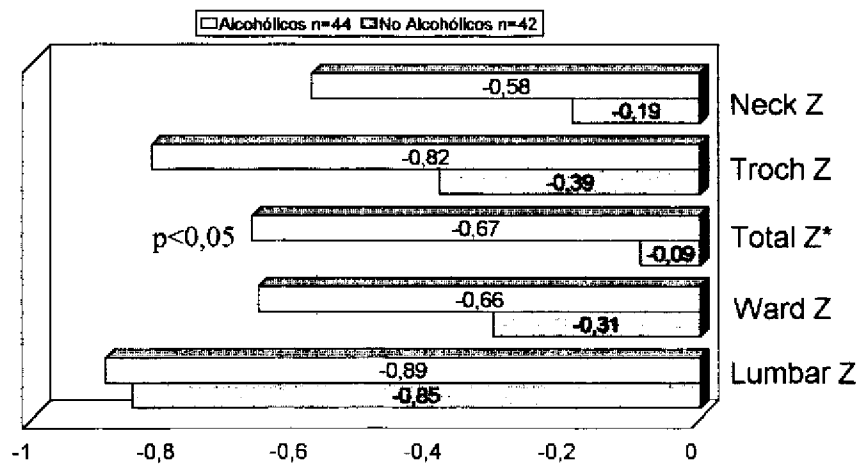
IV.8.2.- Estudio comparativo de las distintas variables de la densitometría.

Cuando comparamos las medias de las distintas variables densitométricas, entre los grupos globales de 44 sujetos alcohólicos y los 42 sujetos no alcohólicos, en la

variable femoral Total Z, la DMO es menor en los sujetos alcohólicos, en relación con los no alcohólicos ($p < 0,05$), pero no se encuentran diferencias significativas en el resto de las variables. Figura 24.

FIGURA 24:

Densitometría en Alcohólicos vs. no Alcohólicos



IV.9.- ESTUDIO COMPARATIVO EN ENFERMOS CON HEPATOPATÍA CON Y SIN ASCITIS. VALORACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE DIURÉTICOS.

Comparamos los resultados de los análisis relacionados con el metabolismo óseo y de la densitometría, en los dos grupos de pacientes con hepatopatía crónica (grupos II y IV), valorando en primer lugar la influencia de la ascitis, y en segundo lugar la toma de diuréticos sobre estos parámetros, mediante la prueba de la T de Student.

IV.9.1.- Grupo II de pacientes con hepatopatía crónica no alcohólica.

Se realiza el estudio comparativo de las distintas medias de los análisis del metabolismo óseo y de la densitometría en los 25 pacientes con hepatopatía crónica no alcohólica, según tuvieran ascitis (8 pacientes) o no ascitis (17 pacientes).

Las medias de 25-hidroxivitamina D, osteocalcina y PTHi en los dos subgrupos no muestran diferencias significativas. Tabla 25.

La media de calcitriol en los pacientes con ascitis es menor que en los enfermos sin ascitis con una $p < 0,01$. Tabla 25.

La media de calcemia en el subgrupo de ascitis es menor que en los pacientes sin ascitis ($p < 0,05$). Tabla 25.

Sin embargo comparando las medias de calcio iónico no se encuentran diferencias significativas entre los dos subgrupos.

La media de testosterona en los pacientes con ascitis es menor que en los pacientes sin ascitis resultando una $p < 0,01$. Tabla 25.

No se encuentran diferencias significativas entre las medias de fósforo, magnesio, calciuria, fosfaturia, magnesiuuria, $1eCa$ y RTP.

Tabla 25. Variables del laboratorio. Hepatopatía crónica con y sin ascitis

Variable	Con ascitis n=8	Sin ascitis n=17	Valor p
25-hidroxivit. D ng/ml	12,0 ± 14,2	9,2 ± 7,1	N.S.
Calcitriol pg/ml	13,3 ± 10,4	27,6 ± 11,03	< 0,01
Osteocalcina ng/ml	1,6 ± 1,6	1,8 ± 1,1	N.S.
PTHr pg/ml	34,8 ± 40,9	29,8 ± 10,3	N.S.
Calcio mg/dl	8,5 ± 0,6	9,2 ± 0,6	< 0,05
Calcio iónico mmol/l	1,20 ± 0,05	1,21 ± 0,06	NS
Testosterona pg/ml	1617 ± 1173	3890 ± 2381	< 0,01

En la densitometría no se encuentran diferencias significativas en ninguna de las variables tanto a nivel lumbar como a nivel de cuello femoral.

Se realiza el estudio comparativo de las distintas medias de los análisis relacionados con el metabolismo del calcio en los 25 pacientes con hepatopatía crónica no alcohólica, según tomaran un diurético: Ameride^R (6 pacientes) o no tomaran dicho diurético (19 pacientes). Dado el tamaño de los grupos se aplica el test de la U de Mann-Whitney.

Las medias de calcio iónico y de calciuria son significativamente menores en el grupo que tomaba Ameride^R. En el resto de las variables estudiadas (PTH, calcio, fósforo, magnesio, IeCa y magnesuria) no encontramos diferencias significativas.

Tabla 26.

Tabla 26. Variables del metabolismo del calcio. Hepatopatía crónica con y sin toma de Amelide*

Variable	No diurético	Diurético	p
PTHi pg/ml	33 ± 26,58	26,5 ± 11,46	NS
Calcio mg/dl	9,11 ± 0,77	8,52 ± 0,25	NS
Calcio iónico mmol/l	1,22 ± 0,05	1,16 ± 0,03	< 0,05
Fósforo mg/dl	3,2 ± 0,7	3,1 ± 0,28	NS
Magnesio mg/dl	2,0 ± 0,3	1,9 ± 0,2	NS
Calciuria mg/24 h	118,3 ± 58,2	37,5 ± 34,4	< 0,03
1eCa mg/100 fg	0,088 ± 0,044	0,035 ± 0,032	NS
Magnesuria mg/24 h	114,1 ± 65,0	171,7 ± 97,3	NS

IV.9.2.- Grupo IV de pacientes con hepatopatía crónica alcohólica.

Se realiza el estudio comparativo de las distintas medias de los análisis del metabolismo óseo y de la densitometría en los 23 pacientes con hepatopatía crónica de origen alcohólico, según tuvieran ascitis (13 pacientes) o no ascitis (10 pacientes).

No se encuentran diferencias significativas entre las medias de los resultados de 25-hidroxivitamina D, calcitriol y PTHi. Tabla 27.

La media de osteocalcina en los enfermos **con** ascitis es menor que en los pacientes **sin** ascitis resultando una $p < 0,05$). Tabla 27.

La media de calcemia en los enfermos con ascitis es menor que en los enfermos sin ascitis ($p < 0,05$); tabla 27.

Sin embargo entre las medias de calcio iónico de estos dos subgrupos no se encuentran diferencias significativas.

No se encuentran diferencias significativas entre las medias de fósforo, magnesio, testosterona, calciuria, fosfaturia, magnesuria, IeCa y RTP.

Tabla 27. Variables del laboratorio. Hepatopatía crónica alcohólica con y sin ascitis

Variable	Con ascitis n=13	Sin ascitis n=10	Valor p
25-hidroxivit.D ng/ml	6.1 ± 12.0	8.9 ± 12.9	N.S.
Calcitriol pg/ml	18.6 ± 7.8	12.6 ± 7.1	N.S.
Osteocalcina ng/ml	1.8 ± 1.1	3.3 ± 1.7	< 0.05
PTHi pg/ml	20.4 ± 5.7	19.3 ± 16.8	N.S.
Calcio mg/dl	8.8 ± 0.6	9.3 ± 0.4	< 0.05
Calcio iónico mmol/l	1.23 ± 0.06	1.26 ± 0.07	NS
Testosterona pg/ml	3977 ± 2312	4625 ± 2512	N.S.

En las distintas variables de la densitometría no se encuentran diferencias significativas en ninguna de las variables tanto a nivel lumbar como a nivel de cuello femoral.

Se realiza el estudio comparativo de las distintas medias de los análisis relacionados con el metabolismo del calcio en los 23 pacientes con hepatopatía crónica alcohólica, según tomaran un diurético: Ameride^R (8 pacientes) o no tomaran dicho diurético (15 pacientes). Dado el tamaño de los grupos se aplica el test de la U de Mann-Whitney.

No encontramos diferencias significativas entre las variables relacionadas con el metabolismo del calcio en los pacientes con hepatopatía alcohólica. Tabla 28.

Tabla 28. Variables del metabolismo del calcio. Hepatopatía crónica alcohólica con y sin toma de Ameride^x

Variable	No diurético	Diurético	p
PTHi pg/ml	19,0 ± 11,1	21,7 ± 13,0	NS
Calcio mg/dl	9,1 ± 0,4	8,8 ± 0,8	NS
Calcio iónico mmol/l	1,23 ± 0,07	1,26 ± 0,05	NS
Fósforo mg/dl	3,7 ± 1,1	3,4 ± 0,5	NS
Magnesio mg/dl	1,65 ± 0,2	1,66 ± 0,3	NS
Calciuria mg/24 h	111,0 ± 93,8	163,0 ± 126,5	NS
IcCa mg/100 fg	0,10 ± 0,05	0,12 ± 0,08	NS
Magnesuria mg/24 h	152,8 ± 89,4	126,7 ± 58,0	NS

IV.10.- RESULTADOS DE LA PRUEBA DINÁMICA CON CALCITRIOL.

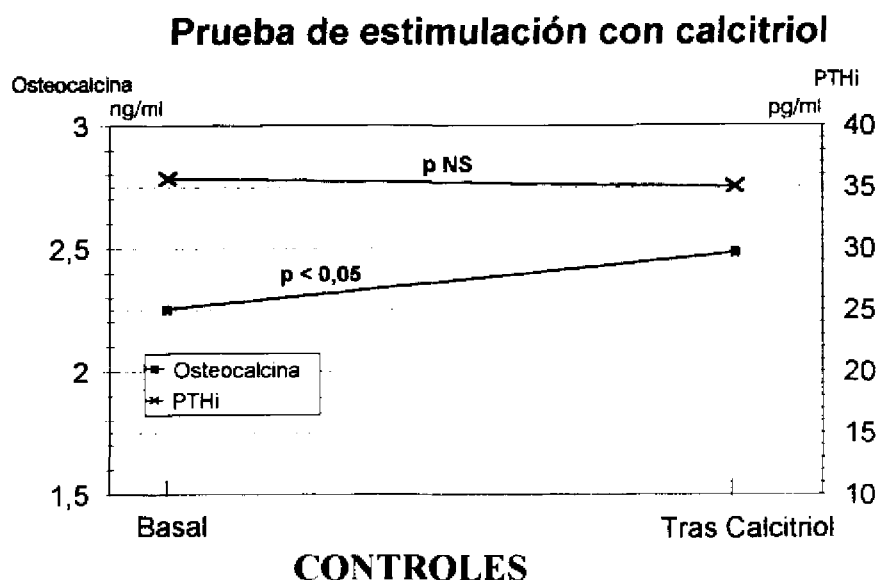
IV.10.1.- Análisis de los cuatro grupos.

Tras estímulo con 2 mcg. de Calcitriol I.V., se determina la respuesta a las 24 horas sobre los niveles de osteocalcina y PTHi. En los cuatro grupos de pacientes se comparan las medias de PTHi y osteocalcina basales y tras estímulo con calcitriol, mediante un test pareado con la prueba de la T de Student.

Grupo I control.

En el grupo control se observa un aumento significativo de osteocalcina a $2,52 \text{ ng/ml} \pm 0,97$ con una $p < 0,05$ y escasa disminución de la PTHi a $34,35 \text{ pg/ml} \pm 19,98$. Figura 25.

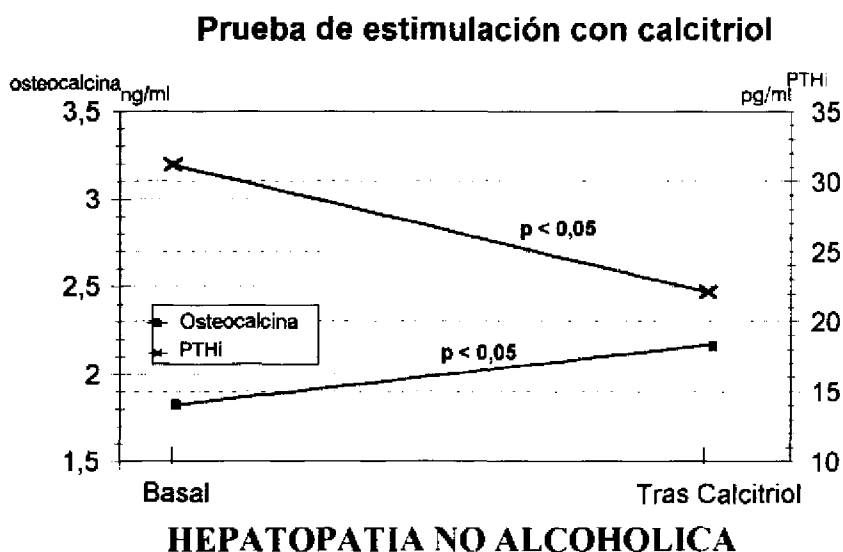
FIGURA 25:



Grupo II de pacientes hepatópatas no alcohólicos.

En el grupo de pacientes hepatópatas no alcohólicos, obtenemos un aumento significativo de los valores medios de osteocalcina a $2,25 \text{ ng/ml} \pm 1,96$ y disminución de la PTHi a $21,60 \text{ pg/ml} \pm 10,76$ con una $p < 0,05$. Figura 26.

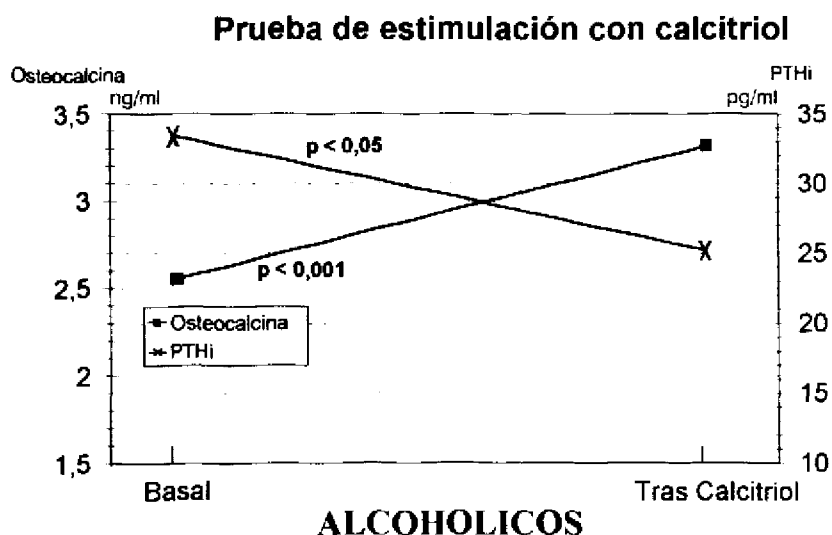
FIGURA 26:



Grupo III de pacientes alcohólicos.

En el grupo de pacientes alcohólicos, las medias de osteocalcina tras estímulo con calcitriol tienen un aumento significativo a $3,32 \text{ ng/ml} \pm 1,61$ con una $p < 0,001$. Las medias de PTHi tras estímulo con calcitriol tienen una disminución a $24,86 \text{ pg/ml} \pm 10,37$ ($p < 0,05$). Figura 27.

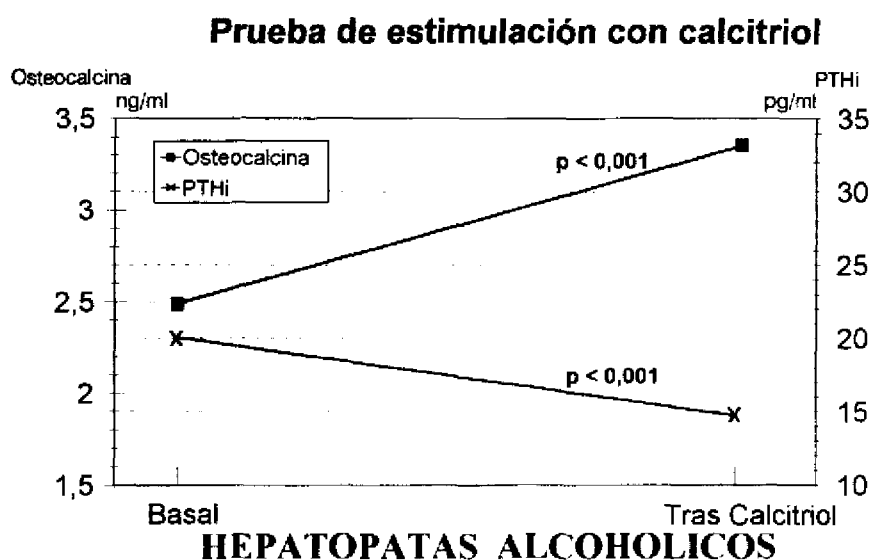
FIGURA 27:



Grupo IV de pacientes hepatópatas alcohólicos.

En el grupo de pacientes hepatópatas alcohólicos, se observa que la media de los valores de osteocalcina aumenta a $3,38 \text{ ng/ml} \pm 1,62$ y la media de los valores de PTHi disminuye a $14,57 \text{ pg/ml} \pm 10,04$ con una $p < 0,001$. Figura 28.

FIGURA 28:



IV.10.2.- Porcentaje de incremento en la prueba de estimulación.

Se analiza el incremento porcentual de la osteocalcina tras estímulo con calcitriol, en los cuatro grupos, el grupo control tiene un incremento porcentual de

20,28 % \pm 39,3; rango: [(-16,6)-(150)], el grupo de pacientes hepatópatas no alcohólicos un 73,81 % \pm 195,6; rango: [(-95)-(900)], el grupo de pacientes alcohólicos un 27,10 % \pm 19,69 ; rango: (0-83) y el grupo de pacientes hepatópatas crónicos alcohólicos un 47,18% \pm 66,42 ; rango: [(-9,3)-(300)].

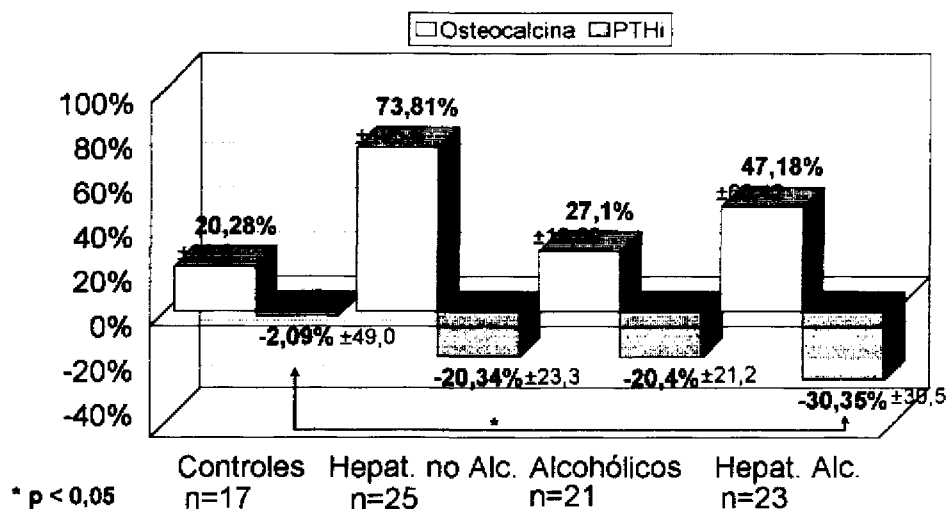
No encontramos una diferencia significativa de dicho incremento entre los cuatro grupos mediante el análisis de la varianza. Figura 29.

Se analiza el decremento porcentual de la PTHi tras estimulación con calcitriol en los cuatro grupos, en el grupo control el decremento es de -2,09% \pm 49,0; rango: [(-40,6)-(172,4)], en el grupo de pacientes con hepatopatía no alcohólica un -20,34 % \pm 23,3; rango: [(-85,9)-(17,8)], en el grupo de pacientes alcohólicos un -20,40 % \pm 21,2; con un rango: [(-75,4)-(11,4)] y en el grupo de pacientes hepatópatas alcohólicos un -30,35 % \pm 30,5; rango: [(-90,0)-(40,0)].

Encontramos mediante el análisis de la varianza que la PTHi tras calcitriol disminuye más porcentualmente en el grupo IV de pacientes hepatópatas alcohólicos que en el grupo I control ($p < 0,05$). Figura 29.

FIGURA 29

Variación porcentual de Osteocalcina y PTHi tras Calcitriol



IV.11.- CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES EN LOS CUATRO GRUPOS.

Se analiza si existe correlación entre las variables: 25-hidroxivitamina D, calcitriol, osteocalcina, PTHi, calcio iónico, RTP, IeCa y los valores Z de la densitometría entre ellos mismos y con el grado de Child de la hepatopatía en los distintos grupos.

Grupo total de sujetos: En los 86 sujetos del grupo total no encontramos ningún coeficiente de correlación significativo entre las distintas variables estudiadas.

Grupo I control: Encontramos correlación positiva entre el valor de 25-hidroxivitamina D y la densidad mineral ósea, en sus variables femorales de cuello

(neck), total y lumbar. También existe correlación positiva entre todas las variables densitométricas entre ellas mismas. No encontramos correlación significativa entre el resto de las variables de este grupo. Tabla 29.

Tabla 29. Controles. Correlación entre las variables

Variables	r	p
25-hidroxivit.D---Neck Z	0.69	< 0.001
25-hidroxivit.D---Total Z	0.68	< 0.05
25-hidroxivit.D---Lumbar Z	0.63	< 0.01
Neck Z---Troch Z	0.7	< 0.001
Neck Z---Total Z	0.9	< 0.001
Neck Z---Ward Z	0.8	< 0.001
Neck Z---Lumbar Z	0.8	< 0.001
Troch Z---Total Z	0.8	< 0.001
Troch Z---Ward Z	0.6	< 0.01
Troch Z---Lumbar Z	0.6	< 0.01
Total Z---Ward Z	0.7	< 0.001
Total Z---Lumbar Z	0.6	< 0.001
Ward Z---Lumbar Z	0.6	< 0.01

Grupo II de pacientes hepatópatas crónicos no alcohólicos: La variable calcitriol tiene un coeficiente de correlación negativo con el grado de Child. También existe correlación positiva entre las variables de la densitometria entre ellas mismas. En el resto de las variables no encontramos coeficientes de correlación significativos. Tabla 30.

Tabla 30. Hepatopatía crónica. Correlación entre las variables

Variables	r	p
Calcitriol---Child	-0.8	< 0,001
Neck Z---Total Z	0.8	< 0,001
Troch Z---Total Z	0.7	< 0,001
Troch Z---Lumbar Z	0.6	< 0,001

Grupo III de pacientes alcohólicos: Existe correlación positiva entre las variables de densitometría entre ellas mismas. No encontramos ningún coeficiente de correlación significativo en las demás variables de este grupo. Tabla 31.

Tabla 31. Alcohólicos. Correlación entre las variables

Variables	r	p
Neck Z---Troch Z	0.7	< 0,001
Neck Z---Total Z	0.9	< 0,001
Neck Z---Ward Z	0.8	< 0,001
Troch Z---Total Z	0.7	< 0,001
Troch Z---Ward Z	0.7	< 0,001
Total Z--- Ward Z	0.7	< 0,001

Grupo IV de pacientes con hepatopatía alcohólica: Existe correlación negativa entre las variables de calcio iónico y PTHi. Encontramos correlación positiva entre las variables de la densitometría entre ellas mismas. No encontramos

ningún coeficiente de correlación significativo entre el resto de las variables en este grupo. Tabla 32.

Tabla 32. Hepatopatía alcohólica. Correlación entre las variables

Variables	r	p
Calcio iónico---PTHi	-0.53	< 0,01
Neck Z---Troch Z	0.8	< 0,001
Neck Z---Total Z	0.9	< 0,001
Neck Z---Ward Z	0.8	< 0,001
Troch Z---Total Z	0.9	< 0,001
Total Z--- Ward Z	0.7	< 0,001
Total Z---Lumbar Z	0.7	< 0,001
Ward Z---Lumbar Z	0.7	< 0,001

IV.12.- ESTUDIO COMPARATIVO DEL COCIENTE PTH MOLÉCULA MEDIA/PTH INTACTA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA COMPARADO CON UN GRUPO CONTROL.

En una segunda fase del estudio y con el objeto de hacer una valoración de la ausencia de hiperparatiroidismo secundario hallada en el grupo IV de hepatopatía crónica alcohólica, grupo en el que esperábamos encontrar hiperparatiroidismo, debido a los niveles más bajos de calcitriol y de 25-hidroxivitamina D, hemos determinado los niveles de PTH molécula media y el cociente PTHmm/PTHi en un

grupo de pacientes con cirrosis de etiología alcohólica comparándolos con un grupo control

Los niveles de PTH intacta son menores significativamente en el grupo de hepatopatía alcohólica que en el grupo control. Sin embargo los niveles de PTH molécula media son mayores, aunque no significativamente, en el grupo hepatópata respecto al grupo control y además el cociente PTHmm/PTHi es significativamente mayor en los pacientes con hepatopatía alcohólica respecto a los controles. Tabla 33.

Tabla 33. Estudio comparativo de PTHi y PTHmm en hepatopatía alcohólica y controles

Variable	Hepatop. alcoh. n= 21	Controles n= 14	p
PTHi pg/ml	21,0 ± 7,6	27,8 ± 7,0	< 0,05
PTHmm pg/ml	196,2 ± 127,0	168,2 ± 48,3	NS
PTHmm/PTHi	9,9 ± 5,7	6,3 ± 2,4	< 0,05

V.- DISCUSIÓN

V.1.- VARIABLES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ÓSEO.

En primer lugar vamos a tratar de discutir el valor de los resultados de cada una de las variables relacionadas con el metabolismo óseo, en cada uno de los grupos y como resultado del estudio comparativo entre los cuatro grupos de pacientes elegidos.

V.1.1.- Vitamina D.

En diversos estudios publicados se han demostrado unos niveles séricos disminuidos de 25-hidroxivitamina D en los pacientes con enfermedad hepática crónica^{153, 106, 108, 154}.

En nuestro trabajo, los niveles medios de 25-hidroxivitamina D están disminuidos significativamente en los dos grupos de hepatopatía crónica en relación con los controles, independientemente de su etiología (alcohólica y no alcohólica), y de que tuvieran o no ascitis.

Asimismo encontramos que el 78% de los hepatópatas alcohólicos y el 64% de los hepatópatas no alcohólicos, tenían la 25-hidroxivitamina D por debajo de 10 ng/ml.

Estos resultados se confirman al comparar los cuatro grupos de población entre sí; los dos grupos de hepatopatía tenían la media de 25-hidroxivitamina D significativamente menor que el grupo control; lo que concuerda con lo publicado en la literatura, que los enfermos con hepatopatía crónica tienen niveles bajos de 25-hidroxivitamina D ^{70, 155}.

Las causas de la disminución de los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D en la hepatopatía crónica pueden estar relacionadas con dieta insuficiente, escasa exposición solar ^{106, 107}, alteración de la hidroxilación de la vitamina D por el hígado enfermo ¹⁰⁶ y reducción de la DBP que se produce en el hígado ^{78, 79}.

En nuestro grupo de hepatópatas (de etiología alcohólica y no alcohólica) se confirma que la función hepática estaba significativamente alterada en relación con el grupo control, por lo que podríamos esperar una alteración en la metabolización y transporte de la vitamina D. Por otro lado, aunque en España existe una buena irradiación solar, los enfermos con hepatopatía avanzada permanecen con escasa actividad al aire libre o con hospitalizaciones prolongadas; también la dieta en ocasiones es restrictiva en estos pacientes.

En la literatura ^{42, 44, 32, 156} se describen niveles bajos de 25-hidroxivitamina D en alcohólicos crónicos. En nuestro grupo III de alcohólicos el nivel medio de 25-hidroxivitamina D estaba bajo, pero dentro de los límites normales. No encontramos diferencias significativas con el grupo control, a pesar de que el 57,1% de los sujetos tenían sus niveles inferior a 10 ng/ml.

Tanto en el grupo III de alcohólicos como en los dos grupos de hepatopatía, los niveles de 25-hidroxivitamina D estaban en gran número de sujetos por debajo de los niveles normales diferenciándose significativamente del grupo control, lo que concuerda con los resultados de Hickish et al ¹⁵⁷.

V.1.2.- Calcitriol.

En nuestro trabajo, los niveles medios de calcitriol están disminuidos significativamente en los dos grupos de hepatopatía crónica en relación con los controles, independientemente de su etiología (alcohólica y no alcohólica).

Los niveles eran significativamente menores cuando los pacientes con hepatopatía crónica no alcohólica tenían ascitis y además existía correlación con el grado de Child. Sin embargo, en el grupo de hepatopatía alcohólica los niveles de calcitriol estaban disminuidos independientemente del estadio de Child y la ascitis. De lo que se deduce que la suma de alcohol y hepatopatía es una causa importante de niveles bajos de calcitriol.

Al comparar los cuatro grupos entre si, observamos que el grupo I control tiene niveles de calcitriol significativamente más altos que los otros tres grupos. En la literatura, los alcohólicos crónicos muestran niveles bajos de calcitriol ^{158, 46, 44}. Pero es nuestro grupo de hepatópatas alcohólicos el que tiene el calcitriol mas bajo, y se diferencia significativamente de los controles y los alcohólicos.

Varios autores ^{77, 79} encuentran niveles bajos de calcitriol y de 25-hidroxivitamina D en pacientes con cirrosis hepática descompensada.

En nuestro estudio el grupo global de hepatópatas crónicos (tanto de etiología alcohólica como no alcohólica) tienen las medias de 25-hidroxivitamina D y calcitriol significativamente más bajas que los sujetos sin hepatopatía, que está en concordancia con la alteración de los parámetros de funcionalismo hepático de los pacientes hepatópatas.

V.1.3.- Osteocalcina.

En la literatura, existen numerosas comunicaciones de niveles de osteocalcina bajos en alcohólicos ^{48, 159, 121}, en hepatopatía alcohólica ^{56, 50} y en hepatopatía crónica independientemente de su causa ^{49, 160}.

Sin embargo, otros autores ¹³¹ encuentran niveles normales de osteocalcina en pacientes con alcoholismo y en pacientes con enfermedad hepática.

Rabinovitz et al ¹¹³ encuentran niveles normales de osteocalcina en su grupo de hepatopatía avanzada y creen que este hecho puede explicarse porque sus pacientes tenían niveles normales de calcitriol y la síntesis de osteocalcina está parcialmente modulada por dicha hormona y por otro lado, estos enfermos deficitarios en vitamina K, la osteocalcina que predomina es la decarboxilada, por tanto es menor la proporción ligada al hueso y mayor la proporción de la total se encuentra en la

circulación plasmática; por lo que concluyen que el nivel de osteocalcina no es un marcador exacto de la formación ósea en los pacientes con hepatopatía crónica.

En nuestro estudio los hepatópatas alcohólicos con ascitis, es decir con enfermedad más avanzada, tienen una osteocalcina significativamente menor que los que no tenían ascitis.

Aunque observamos una media de osteocalcina menor al comparar el grupo global de hepatopatía con los sujetos no hepatópatas, estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Cuando relacionamos los cuatro grupos entre sí, las medias de los niveles de osteocalcina no muestran diferencias significativas, ya que existían unos niveles similares en los cuatro grupos, cerca de los límites bajos de la normalidad. Podríamos concluir, coincidiendo con Rabinovitz et al ¹¹³, que en nuestro estudio con hepatópatas, la osteocalcina basal no ha sido de utilidad discriminatoria.

Diamond et al ⁵⁶ encuentran la osteocalcina mas baja en los "bebedores" respecto a los "abstemios" en su estudio con pacientes hepatópatas crónicos con o sin alcoholismo activo. En nuestro estudio las medias de osteocalcina no muestran diferencias significativas entre estos dos grupos.

Nuestros resultados tampoco coinciden con Steinberg et al ¹¹⁵ que encuentran que la osteocalcina se correlacionaba negativamente con la densidad ósea en zona

lumbar. Sin embargo, en un estudio en hepatópatas trasplantados no encuentran diferencias entre la osteocalcina de los pacientes con y sin osteoporosis ¹⁶¹.

Algunos autores relacionan ^{119, 49} los niveles de osteocalcina bajos con niveles disminuidos de 25-hidroxivitamina D. Nuestros pacientes hepatópatas tenían la 25-hidroxivitamina D baja pero no encontramos relación con los niveles de osteocalcina.

Sin embargo Crouzet et al ¹²³ encuentran la osteocalcina baja tanto en alcohólicos con y sin hepatopatía no hallando diferencias significativas entre ambos grupos; coincidiendo con los resultados de nuestro estudio, el 38% de los alcohólicos y el 39% de los hepatópatas alcohólicos tenían la osteocalcina por debajo de los límites normales.

Otra explicación de nuestros resultados, sería que aunque la osteocalcina puede disminuir con la disfunción hepática y con el alcohol ^{16, 121}; en los pacientes con hepatopatía con alto recambio óseo por osteopenia, los niveles de osteocalcina pueden estar altos ¹³⁰ y al efectuar el estudio estadístico con las medias en estos grupos de pacientes, no se encuentran diferencias significativas.

Varios autores ^{31, 162, 163} demuestran que el efecto tóxico del alcohol sobre la función osteoblástica desaparece con la retirada de éste, ya que la osteocalcina aumenta a los pocos días tras la abstinencia de alcohol. Esto podría explicar que nuestros pacientes, la mayoría de ellos ingresados varios días en el hospital hubieran recobrado su nivel de osteocalcina.

V.1.4.- PTH.

Laitinen et al ¹⁴² refieren que el consumo prolongado de alcohol produce disminución de los metabolitos de la vitamina D y aumento secundario de la PTH. Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo, y en un estudio controlado¹⁶⁴ de enfermos hepatópatas crónicos alcohólicos, tratados con vitamina D, los valores de PTHi no se modificaron significativamente al final del tratamiento.

En un estudio ⁸⁶ de pacientes antes y después de ser sometidos a trasplante hepático por diferentes etiologías de su hepatopatía, la PTH era normal tanto antes como después de la intervención y sin cambios significativos. Valero Zanuy ¹⁶¹ encuentra niveles de PTH normales en los trasplantados hepáticos.

Tampoco Diamond et al ³ encuentran diferencias significativas en los niveles de PTH al comparar un grupo de 115 hepatópatas crónicos de diferentes etiologías con 113 controles.

En varias publicaciones hemos encontrado series de pacientes hepatópatas que tenían los niveles de PTH normales ^{17, 20, 66, 67, 150}.

En nuestro estudio, la media de PTHi estaba dentro de los valores normales en los cuatro grupos. Pero los niveles de PTHi comparativamente eran más bajos en el grupo global de hepatópatas (grupos II y IV) que en los no hepatópatas (grupo control y alcohólicos no hepatópatas).

Además en nuestro trabajo llama la atención que en el grupo IV de hepatópatas crónicos alcohólicos los niveles medios de PTHi, aunque estaban dentro de los límites de la normalidad, eran significativamente mas bajos que en los otros tres grupos.

La falta de hiperparatiroidismo secundario en el grupo de hepatópatas crónicos alcohólicos, puede explicarse por la presencia de calcio iónico plasmático normal en este grupo de pacientes, que no estimularía la secreción de PTHi ¹³⁸. En nuestro grupo hepatópata alcohólico encontramos correlación negativa entre el calcio iónico y los niveles de PTHi, es decir a mayor calcio iónico, menores niveles de parathormona.

No obstante, en un estudio de Laitinen et al ¹⁴⁰, observan que los niveles de PTH de un grupo de alcohólicos crónicos no muestran diferencias significativas con los niveles de PTH del grupo control, a pesar de tener aquéllos el calcio iónico más bajo; por tanto concluyen que las glándulas paratiroides de los alcohólicos crónicos no tienen una respuesta normal al estímulo hipocálcemico.

Manfredini et al ¹⁴³ en su estudio con un grupo de alcohólicos crónicos refieren reducción significativa de niveles plasmáticos de PTHi, con niveles normales de calcio, comparados con un grupo control; y sugieren una posible interacción entre el alcohol y la PTH.

Otro mecanismo por el cual en los hepatópatas alcohólicos los niveles de PTHi son menores, podría ser que al tener este grupo los niveles de magnesio

significativamente más bajos, se puede producir una insensibilidad de los receptores de PTH periféricos y una disminución de la liberación de la PTH por las glándulas paratiroides en la hipomagnesemia, según la teoría de Rude et al ¹⁶⁵.

Chiba et al ¹⁶⁶ publican el caso de una crisis hipocalcémica en un paciente con esteatosis hepática aguda alcohólica, que se asoció con niveles bajos de calcitriol y PTH indetectable en plasma probablemente producido por hipomagnesemia; con la mejoría hepática se normalizaron las cifras de calcio, PTH, magnesio y calcitriol.

También Mori et al ¹⁶⁷ defienden la hipótesis que la deficiencia de magnesio produce un aumento en el metabolismo de la PTH y una reducción en la secreción de la PTH intacta; en relación con el caso de un paciente alcohólico crónico que presenta hipomagnesemia grave asociada a hipocalcemia marcada, la PTH molécula media aparecía moderadamente elevada y la PTH intacta en niveles bajos.

En la segunda fase de nuestro estudio hemos analizado los niveles de PTHmm y el cociente PTHmm/PTHi en los hepatópatas alcohólicos, resultando un cociente significativamente mayor en éstos pacientes respecto a los controles; este mayor nivel del metabolito de la PTH respecto a la intacta puede estar relacionado con un aclaramiento metabólico alterado de los metabolitos de la PTHi en las células de Kupffer del hígado enfermo. Por lo que estamos de acuerdo con Kirch et al ¹³⁵, que encuentran correlación positiva entre los niveles de PTHmm y el fallo hepático.

Sin embargo, Klein et al ¹⁶⁸ opinan que el catabolismo de la PTHi por el hígado parece ser una función de las células de Kupffer bien conservada, incluso en la

enfermedad avanzada; ya que al analizar en un grupo de hepatópatas, de diferente etiología, los niveles de PTH intacta, molécula media y amino terminal, no encuentran diferencias significativas al compararlos con sujetos control.

V.1.5.- Calcemia, calcio iónico, calciuria e 1α Ca.

Las medias de calcio iónico y de calcemia en los cuatro grupos de estudio estaban dentro de los límites normales.

La mayoría de los alcohólicos crónicos estables tienen la calcemia y el calcio iónico en niveles normales. Pero en cirróticos alcohólicos graves se puede encontrar hipocalcemia sintomática ⁴⁴. En nuestro estudio, la calcemia era significativamente más baja cuando los hepatópatas, independientemente de la etiología, tenían ascitis; posiblemente más en relación con los niveles de proteínas plasmáticas, ya que los niveles de calcio iónico no muestran diferencias significativas cuando los pacientes tenían ascitis.

Laitinen et al ¹⁴⁰ encuentra en un grupo con intoxicación alcohólica el calcio iónico más bajo que en sujetos control. Nuestro grupo III de alcohólicos tenían la media de calcio iónico normal, si bien en el momento del estudio no padecían intoxicación alcohólica.

En el grupo global de alcohólicos (con y sin hepatopatía) no hemos encontrado niveles bajos de calcio iónico, contrastando con la observación de que el etanol puede causar hipocalcemia ^{169, 126}.

Crilly et al en su artículo ³⁸ consideran que la hipocalcemia en alcohólicos crónicos puede estar influyendo en la osteoporosis.

En nuestro estudio observamos que la media de calcio iónico es menor significativamente en el grupo II de hepatopatía crónica en relación con el grupo III de alcohólicos, cuando comparamos los cuatro grupos entre sí.

También encontramos la media de calcio iónico en el grupo global de hepatópatas menor significativamente que en los no hepatópatas (controles y alcohólicos); por lo que consideramos que el calcio iónico más bajo en la hepatopatía podría ser un factor más que influya en la génesis de la osteoporosis.

Llama la atención que el calcio iónico es significativamente más bajo en los pacientes del grupo II con hepatopatía no alcohólica, que tomaban Ameride^R en relación con los que no tomaban. Las tiazidas aumentan la reabsorción del calcio ¹¹, hecho que si confirmamos por una menor calciuria significativa en el grupo tratado con diuréticos. Creemos que los menores niveles de calcio iónico en este grupo se deben a que los pacientes que tenían necesidad de tomar diuréticos estaban con una mayor descompensación clínica de su hepatopatía. Por otro lado en el grupo de los hepatópatas alcohólicos no hemos encontrado diferencias significativas.

En la osteoporosis la bioquímica urinaria suele ser normal, si bien en estados de recambio o remodelado óseo (*turnover*) elevado puede encontrarse el índice de excreción de calcio elevado (IeCa), y es el método mas barato de analizar la reabsorción ósea ¹⁷⁰.

No hemos encontrado diferencias significativas del 1α Ca entre los cuatro grupos de nuestro estudio. Tampoco se han encontrado diferencias significativas en la calciuria entre los cuatro grupos.

No se encuentran diferencias significativas al comparar los grupos de hepatópatas con no hepatópatas y los alcohólicos con los no alcohólicos, por lo que podríamos concluir que no hemos detectado aumento significativo de reabsorción ósea en los grupos de alcohólicos, hepatópatas alcohólicos y hepatópatas no alcohólicos.

V.1.6.- Magnesio y magnesuria.

En nuestro grupo IV de pacientes con hepatopatía crónica etanólica, hemos encontrado los niveles de magnesio significativamente menores que en los otros tres grupos.

Pumarino et al ¹³⁷ encuentran en una tercera parte de sus pacientes con cirrosis alcohólica la presencia de hipomagnesemia, aunque el estudio se realizó en un periodo alejado de la ingesta alcohólica, pero no se define bien el papel que juega el déficit de este catión en la osteoporosis.

Se ha descrito en el alcoholismo deficiencia de magnesio ¹⁷¹, aunque en nuestro estudio, la hipomagnesemia sólo la hemos detectado en los pacientes con hepatopatía alcohólica y no en el grupo alcohólico sin hepatopatía.

La deficiencia de magnesio puede producir hipocalcemia e hipoparatiroidismo ¹⁶⁵. En nuestro grupo hepatópata alcohólico los menores niveles de magnesemia podrían estar influyendo en la menor secreción de PTHi, como ya hemos comentado en el apartado V.1.4. de PTH.

No hemos encontrado diferencias significativas de la magnesuria entre los cuatro grupos. En el grupo de hepatopatía alcohólica la magnesuria es mayor que en los controles, pero no es una diferencia estadísticamente significativa. Esta mayor magnesuria, a pesar de la hipomagnesemia en este grupo de pacientes, podría estar en relación con un defecto en la excreción tubular de magnesio.

V.1.7.- Fósforo, fosfaturia y RTP.

La hipofosforemia aparece frecuentemente en los pacientes alcohólicos hospitalizados ¹⁷². En nuestro estudio, las medias de fosforemia en los cuatro grupos están dentro de los límites normales pero es más alta significativamente en el grupo global de alcohólicos comparado con el grupo global de no alcohólicos.

También cuando comparamos a los cuatro grupos entre sí, encontramos que el grupo III de alcohólicos tiene la fosforemia significativamente más alta que el grupo II de hepatopatía crónica. Estos resultados coinciden con los de Labib et al ¹²¹, que encuentran que en los alcohólicos sin complicaciones médicas, la hiperfosforemia ocurre más frecuentemente que la hipofosfatemia.

Tampoco se han encontrado diferencias significativas en la fosfaturia entre los cuatro grupos.

La reabsorción tubular de fosfatos (RTP), es normal en los cuatro grupos, que se explica por la ausencia de hiperparatiroidismo en todos ellos. Si bien, se ha encontrado en el grupo control que la media es menor que en los otros tres grupos, pero no consideramos relevancia clínica a este hallazgo.

V.1.8. Testosterona.-

La media de los valores de testosterona en el grupo global de hepatópatas (con y sin antecedentes etanólicos) es significativamente menor comparado con los no hepatópatas (controles y alcohólicos no hepatópatas), con lo que estamos de acuerdo con Bannister et al ⁷⁵ y Van Thiel et al ⁵⁵ de que el hipogonadismo asociado a la hepatopatía puede tener un papel coadyuvante sobre la osteoporosis.

En el grupo II de hepatopatía no alcohólica los niveles de testosterona son significativamente menores que los controles, pero no hemos encontrado diferencias significativas en los pacientes del grupo IV con hepatopatía alcohólica.

Analizando cada grupo por separado, e introduciendo como punto de corte patológico en 3000 pg/ml., encontramos que el 48 % de pacientes hepatópatas crónicos no alcohólicos y el 26% de los pacientes hepatópatas crónicos alcohólicos tenían la testosterona por debajo de los valores normales, mientras que todos los

controles tenían niveles normales y en el grupo de alcohólicos sólo un enfermo tenía valores inferiores a esta cifra.

A pesar de ello, cuando comparamos las medias de los valores de testosterona de los cuatro grupos, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Si bien, al haber encontrado entre los hepatópatas mayor número de pacientes con niveles bajos de testosterona que en los no hepatópatas, no podemos descartar que éste sea un elemento más que influya a lo largo de los años de la enfermedad hepática sobre el metabolismo óseo.

Diamond et al³ encuentran que la asociación de cirrosis e hipogonadismo son factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis tanto espinal como en el antebrazo.

En nuestro estudio, en el grupo II de hepatopatía crónica, los enfermos con ascitis tenían la media de testosterona significativamente mas baja que los que no tenían ascitis.

Otros autores, relacionan la osteoporosis encontrada en sus cirróticos alcohólicos con niveles bajos de testosterona^{17, 74}. Nosotros no hemos encontrado coeficiente de correlación estadístico entre los niveles de testosterona y la masa ósea.

V.1.9.- Densitometría.

En nuestro estudio de la densidad mineral ósea por densitometría, las medias de los valores tanto a nivel lumbar como femoral en los cuatro grupos han sido normales. Hemos encontrado correlación significativa entre las distintas variables de la densitometría entre ellas mismas en los cuatro grupos.

La media de la masa ósea, en los cuatro grupos, estaba dentro del margen de dos desviaciones estándar por debajo de la media de los sujetos normales en relación a su edad, raza y sexo.

Pero cuando comparamos los cuatro grupos entre sí, encontramos que la densidad mineral ósea, a nivel femoral, es significativamente menor en el grupo IV de hepatópatas crónicos alcohólicos que en los otros tres grupos; pero a nivel lumbar no hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos estudiados.

Coincidiendo con el estudio de Resch et al ⁵⁰ que encuentran significativamente mayor el contenido mineral óseo en el grupo de alcohólicos sin hepatopatía que en los hepatópatas alcohólicos.

También Pietschmann et al ⁴⁹ observan en sus enfermos con cirrosis hepática que el contenido mineral óseo es significativamente más bajo que en los sujetos controles.

En un estudio ³ en hepatópatas crónicos, la prevalencia de osteoporosis era el doble que el grupo control, tanto a nivel de columna como de antebrazo.

En nuestro estudio el grupo global de hepatópatas tiene la DMO, a nivel femoral, significativamente menor que el grupo sin hepatopatía.

González Calvin et al ¹⁶³ en un grupo de alcohólicos crónicos sin cirrosis hepática observó que un 23% tenían densidad mineral ósea en niveles de osteopenia. En nuestro estudio sólo se detectó en el 14,2% del grupo III de alcohólicos.

Peris et al ³¹ encuentran relación entre la duración del alcoholismo y la densidad mineral ósea (DMO) mas baja, en los alcohólicos crónicos; también la DMO era mas baja en cuello femoral que en columna lumbar.

En nuestro estudio, cuando comparamos a los sujetos alcohólicos crónicos (ya fueran hepatópatas o no) con los no alcohólicos (controles y hepatópatas) se encuentra en el grupo bebedor la masa ósea significativamente menor, a nivel femoral, que en el grupo no bebedor; pero este resultado podría estar más en relación con la menor masa ósea de los hepatópatas alcohólicos, que propiamente en los alcohólicos.

Nakano et al ¹⁴⁸ observan que el 20,4% de un grupo de pacientes con cirrosis hepática tienen osteopenia en la densitometría ósea y que estaba relacionada con el nivel de disfunción hepática.

En nuestros pacientes, el 28% de los hepatópatas crónicos no alcohólicos y el 39,1% de los hepatópatas alcohólicos tenían un DMO patológica, pero sin diferencia significativa entre los pacientes con ascitis y sin ascitis; tampoco hemos encontrado

correlación positiva estadísticamente significativa, entre el nivel de osteopenia y el grado de Child; coincidiendo con un estudio ⁶⁶ en pacientes con cirrosis biliar primaria que tampoco encontraron correlación significativa entre la osteopenia y la duración o gravedad de la enfermedad.

En nuestro estudio sólo hemos encontrado correlación entre la DMO y los niveles de 25-hidroxivitamina D en el grupo de controles pero no en los otros tres grupos.

Bonkovsky et al ¹⁷³ en 133 sujetos con diversos tipos de hepatopatía encuentran la densidad mineral ósea de sus pacientes descensos más significativos a nivel del triángulo de Ward (zona donde el cuello femoral es especialmente sensible a fracturarse); en nuestro estudio hemos encontrado diferencias significativas en las variables Troch, Total y Ward de los hepatópatas alcohólicos frente al grupo control.

Jorge Hernández et al ⁶⁹ exponen que los cambios en el hueso trabecular tienen lugar en las primeras etapas de la enfermedad hepática y el hueso cortical se afecta mas tardíamente; en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas a nivel lumbar y sí a nivel femoral al comparar los distintos grupos.

Diamond et al ⁵⁶ no encuentran diferencias significativas en la densitometria de pacientes con hepatopatía crónica alcohólica con alcoholismo activo al compararlos con un grupo hepatópata con abstinencia de por lo menos seis meses, observando en ambos grupos osteopenia.

Sin embargo, nosotros al haber encontrado diferencias significativas en la densitometría, a nivel femoral, en el grupo hepatópata alcohólico en comparación con los otros tres grupos, podríamos concluir que el alcoholismo crónico sumado a la hepatopatía durante muchos años produce repercusión sobre la masa ósea en nuestros enfermos.

V.2.- VALOR DE LA PRUEBA DINÁMICA.

A todos los sujetos del estudio se les determinaron los niveles de PTHi y osteocalcina a las 24 horas de la administración de 2 mcg de calcitriol intravenoso.

La administración de calcitriol estimula la síntesis de osteocalcina, por lo que nos proporciona un índice dinámico muy útil de la función osteoblástica¹⁷⁴.

En nuestro estudio se observa un aumento de la osteocalcina, estadísticamente significativo en los cuatro grupos, a las 24 horas de haber administrado calcitriol; y sin encontrar diferencias significativas en el porcentaje de incremento de los cuatro grupos. Esta respuesta positiva al calcitriol sugiere un efecto directo de esta hormona sobre el osteoblasto y que la función osteoblástica en la mayoría de los pacientes estudiados estaba conservada.

Sin embargo, Diamond et al ⁷⁰ en un grupo de 44 pacientes con hepatopatía crónica, no obtiene un aumento de osteocalcina después de la administración de calcitriol, a pesar de si aumentar el calcitriol sérico.

Al aumentar el calcitriol plasmático se produce una disminución de la secreción de PTHi ¹⁷⁵. Tras la prueba de estimulación observamos una disminución de los niveles de PTHi con significación estadística en los grupos II de hepatopatía crónica, III de alcohólicos y IV de hepatópatas crónicos alcohólicos, confirmando que el calcitriol inhibe directamente la secreción de parathormona ¹⁷⁶.

Sólo en el grupo de controles sanos, la PTHi no disminuye significativamente. Coincidiendo con los resultados de Heynen et al ¹⁷⁷ que encuentran que en los sujetos normales, la administración de calcitriol no produce cambios en los niveles plasmáticos de PTHi. Porcentualmente disminuye la PTHi más en el grupo IV de hepatopatía alcohólica que en el grupo de controles.

V.3.- EL METABOLISMO ÓSEO Y LOS DIVERSOS FACTORES ESTUDIADOS.

En ésta tercera parte de la discusión vamos a analizar la repercusión de los diversos factores estudiados de nuestro grupo de sujetos, basados en sus características diferenciativas, sobre el metabolismo óseo y la DMO.

V.3.1.- Hepatopatía.

En nuestro estudio encontramos que la afectación hepática ha influido en los resultados de los análisis relacionados con el metabolismo óseo, demostrando que la metabolización hepática posiblemente alterada de estos elementos ha repercutido sobre los niveles plasmáticos en los pacientes hepatópatas.

La media de los niveles de 25-hidroxivitamina D, calcitriol, P.T.H., calcemia, calcio iónico, magnesio y testosterona son significativamente menores en el grupo global de hepatópatas (tanto de etiología alcohólica como de otra etiología) comparados con los no hepatópatas (controles y alcohólicos).

En cambio en la media de osteocalcina no hemos encontrado diferencias significativas entre estos dos grupos, hepatópatas comparados con no hepatópatas, probablemente relacionado con causas extrahepáticas¹³⁰, como comentamos en el apartado V.1.3. de osteocalcina.

Pietschmann et al⁴⁹ encuentran niveles bajos de 25-hidroxivitamina D en pacientes con cirrosis hepática así como de osteocalcina, que concuerda con nuestros resultados, la 25-hidroxivitamina D estaba en niveles bajos en los hepatópatas, pero sin embargo en nuestro estudio, a pesar de que los niveles de osteocalcina estaban en el límite bajo de la normalidad en los hepatópatas, no encontramos diferencias significativas con los niveles de osteocalcina en los no hepatópatas.

La deficiencia de 25-hidroxivitamina D en la hepatopatía crónica puede ser debida a una combinación de factores incluyendo la falta de exposición solar, deficiencias dietéticas de vitamina D, malabsorción y una defectuosa hidroxilación de la vitamina D en el hígado ¹⁵³.

También se refieren niveles bajos de calcitriol en hepatopatía crónica en la literatura ⁷⁷. En nuestro estudio hemos encontrado correlación negativa entre los niveles de calcitriol y el grado de Child en el grupo de hepatopatía crónica no alcohólica, es decir a mayor gravedad de la hepatopatía, menores niveles de calcitriol.

Al haber encontrado alteraciones significativas en los niveles plasmáticos de las variables relacionadas con el metabolismo óseo en nuestro estudio, era lógico que hubiéramos encontrado repercusión en la densitometría de nuestros pacientes hepatópatas, pero nos ha sorprendido que los hallazgos encontrados en la DMO no han sido tan espectaculares; por lo que parece que el efecto de la hepatopatía sobre la densidad mineral ósea es un proceso más lento de aparición.

En nuestro estudio, al comparar los grupos hemos encontrado en los pacientes hepatópatas crónicos una DMO a nivel femoral menor que en los no hepatópatas, pero no hay diferencias significativas a nivel de la DMO lumbar.

Pietschmann et al ⁴⁹ encuentran el contenido mineral óseo disminuido en los hepatópatas crónicos respecto a los controles, y que se correlacionaba con niveles de vitamina D y osteocalcina bajos.

V.3.2.- Alcoholismo.

Al comparar al grupo global de alcohólicos (hepatópatas y no hepatópatas) con no alcohólicos (grupo control y hepatópatas no alcohólicos) no encontramos diferencias significativas en las variables de laboratorio relacionadas con el metabolismo óseo.

Sin embargo en el grupo de III de alcohólicos, el 57% de los sujetos tenían la 25-hidroxivitamina D por debajo de los niveles normales, de acuerdo con lo publicado en la literatura^{44, 32, 156}.

En nuestro grupo III de alcohólicos sin hepatopatía, el 14,2% tenía la DMO patológica y no se diferencia del grupo control, coincidiendo con los resultados de Laitinen et al⁴² que en un grupo de alcohólicos no detectaron diferencias significativas en la DMO comparados con los controles, a pesar de que un 40% de los alcohólicos tenían niveles bajos de vitamina D y calcitriol

La DMO en el grupo global bebedor (III de alcohólicos y IV de hepatópatas alcohólicos) es menor a nivel femoral que en el grupo no bebedor (I controles y II de hepatópatas no alcohólicos), pero este resultado puede estar influenciado por la menor DMO del grupo IV.

En una serie de varones alcohólicos con o sin hepatopatía destacaba que la pérdida de masa ósea era mas importante en el cuello de fémur que en la columna lumbar³¹.

Recordamos que en nuestro grupo de pacientes alcohólicos puede haberse sumado el efecto nocivo del tabaco ya que se asociaban ambos hábitos significativamente. Seeman et al ²⁵ consideran que el tabaco es un factor de riesgo para la osteoporosis.

V.3.3.- La hepatopatía y el alcoholismo.

Como anteriormente expusimos el factor hepatopatía influye en los análisis relacionados con el metabolismo óseo, pero es en el grupo de hepatopatía alcohólica donde las medias de 25 hidroxivitamina D y calcitriol son más bajas, aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de hepatopatía.

Llama la atención en el grupo IV de hepatopatía alcohólica se encuentran unos niveles de PTHi y magnesio significativamente menores que en los otros tres grupos, y por otro lado el cociente PTHmm/PTHi es mayor en los pacientes con hepatopatía alcohólica que en los controles. Estos fragmentos de PTHmm aumentados pueden estar relacionados con la función hepática alterada de estos pacientes.

La hipomagnesemia también influye en la ausencia de hiperparatiroidismo, como ya comentamos en el apartado V.1.4. de PTH.

Algunos autores ^{178, 157} encuentran tanto en alcohólicos como en cirróticos alcohólicos, los niveles de 25-hidroxivitamina D bajos y sin diferencias significativas entre ambos grupos. Paliard et al ¹⁵⁵ consideran que el déficit de 25-hidroxivitamina D

en los pacientes con hepatopatía alcohólica se debe al factor hepatopatía más que al alcoholismo crónico.

Jorge Hernandez et al ¹⁷⁸ encuentran niveles normales de calcitriol y de calcio iónico tanto en alcohólicos no cirróticos como en cirróticos alcohólicos.

Por otro lado, no hay diferencias significativas en las medias de osteocalcina y testosterona entre hepatópatas alcohólicos y no alcohólicos.

En los resultados de la densitometría de nuestro estudio encontramos menor DMO a nivel femoral en los hepatópatas alcohólicos respecto a los alcohólicos y hepatópatas no alcohólicos. Coincidiendo con lo publicado en la literatura que la osteoporosis es mas frecuente en los alcohólicos con cirrosis hepática que aquellos sin enfermedad hepática ^{158, 50}.

Diamond et al ³ encuentran más fracturas en los cirróticos alcohólicos que en las hepatopatías de otra etiología. En nuestro grupo hepatópata no alcohólico la incidencia de fractura reciente fue del 4%, mientras que en el grupo hepatópata alcohólico fue del 17%.

V.3.5.- La repercusión de la ascitis y los diuréticos.

Masuda et al ⁷⁷ encuentran los niveles de 25-hidroxivitamina D y calcitriol bajos en la hepatopatía descompensada y niveles normales en la hepatopatía compensada.

En nuestro estudio al analizar en los dos grupos de hepatopatía (II y IV), el factor ascitis como marcador de mayor gravedad, encontramos en el grupo II de pacientes con hepatopatía crónica no alcohólica con ascitis repercusión en los niveles plasmáticos medios de calcitriol, calcemia y testosterona.

En el grupo IV de hepatopatía alcohólica, las medias de osteocalcina y de calcemia resultaban inferiores cuando los pacientes tenían ascitis en comparación con los que no tenían ascitis.

En los dos grupos de hepatopatía con ascitis no había diferencias significativas en las medias de calcio iónico, por lo que la menor calcemia en ambos grupos de ascitis puede corresponder a una albúmina sérica inferior en estos subgrupos. Bouillon et al ⁷⁸ consideran que incluso en pacientes con cirrosis hepática severa el calcio iónico permanece en niveles normales.

Sin embargo, no hemos encontrado repercusión significativa de la ascitis sobre la densidad mineral ósea (DMO) en ambos grupos de hepatopatía.

Por otro lado, el tratamiento con tiazidas, que siguen algunos pacientes con ascitis, podría ejercer un efecto beneficioso contra la pérdida ósea, incrementando la conservación de calcio a nivel renal ¹⁷⁹.

En nuestro estudio, el grupo de hepatopatía alcohólica no muestra diferencias significativas entre los que si y no tomaban tiazidas, quizás por el tamaño de la muestra. Otra explicación es que el efecto beneficioso de las tiazidas se produce en

los sujetos con hipercalcúria e hiperparatiroidismo secundario ¹¹, y en nuestros enfermos hepatópatas no se detectó hiperparatiroidismo.

Sin embargo en los pacientes con hepatopatía no alcohólica que tomaban Ameride^R el nivel medio de calcio iónico es menor que los que no lo tomaban, quizás por un mayor deterioro hepático de aquéllos.

V.4.- PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS EN LA HEPATOPATÍA.

Con vistas a mejorar el estado de la calidad de vida de nuestros pacientes y en especial aquellos que vayan a ser sometidos al trasplante hepático, debemos considerar unas medidas profilácticas generales o valorar tratamientos controlados en el caso de demostrar alguna de las alteraciones descritas en este tipo de pacientes, antes de que la pérdida ósea sea irreversible.

El tratamiento con calcio y vitamina D es altamente efectivo en la osteomalacia, mientras que en la osteoporosis su eficacia no está probada en todos los casos [†].

En el momento actual la prevención de la pérdida de masa ósea es en realidad el mejor tratamiento de la osteoporosis, por lo que es importante iniciar la profilaxis antes de que se produzca la pérdida definitiva de la masa ósea.

Aunque la razón por la cual, el abuso de alcohol conduce a la osteoporosis no quede clara, lo primero que hay que recordar que el mejor tratamiento consiste en frenar el abuso alcohólico antes que la enfermedad ósea se manifieste¹⁸⁰. En nuestro estudio, ha sido el grupo hepatópata alcohólico en el que hemos encontrado mayor repercusión ósea.

Se debe recomendar a los pacientes hepatópatas la ingesta diaria de 1000 a 1500 mg de calcio, ya sea en la dieta o por suplementos cálcicos por tratarse de población de riesgo¹⁸¹. Reid et al¹⁸² observan que en mujeres postmenopáusicas la administración de calcio reduce el índice de pérdida ósea.

Se recomienda una correcta ingesta alimenticia calorico-proteica y conteniendo vitamina C²⁰. La dieta rica en fibra puede producir balance negativo de calcio¹⁸³. También se debe evitar la toma de colestेरamina por causar malabsorción de vitamina D²⁰.

La ingesta de vitamina D debe ser de 400 a 800 U.I. al día; si no se asegura por la dieta se deben administrar suplementos, especialmente cuando se detecte déficit¹⁸⁴.

Se recomienda actividad física y exposición solar, al menos diez minutos diarios, en la medida de las posibilidades, así como evitar el encamamiento. Los cambios estacionales en la concentración de 25-hidroxivitamina D sugieren que la exposición solar puede ser mas importante que la ingesta oral para mantener unos buenos niveles de vitamina¹³⁸.

Sambrook et al ¹⁸⁵ en un estudio con pacientes, en terapia corticoidea prolongada, observan menor pérdida ósea al recibir tratamiento profiláctico con calcio y calcitriol.

Si el paciente no tiene un fracaso hepático avanzado ni malabsorción, esta administración puede ser oral, ya que el hígado es capaz de sintetizar 25-hidroxivitamina D tanto en presencia de cirrosis alcohólica como en la de otra etiología ^{106, 186}.

La administración de vitamina D en la osteodistrofia de la cirrosis biliar primaria no conduce a una mejoría en todos los pacientes, pero cuando la absorción de calcio mejora como respuesta a la terapia vitamínica, el volumen trabecular mejora ¹⁸⁷.

Mobarhan et al ¹⁶⁴ consiguen una buena respuesta en los niveles de 25-hidroxivitamina D sérica y en la densidad mineral ósea, en un estudio controlado de 12 meses en hepatópatas crónicos alcohólicos, comparando tratamiento con vitamina D₂ ó con 25-hidroxivitamina D oral. La vida media de 25-hidroxivitamina D es mas corta que la de la vitamina D₂, por lo que su uso es de más fácil manejo, si bien recomienda que cualquier tratamiento con todo tipo de vitamina D debe ser controlado con cuidado.

Varios autores ^{188, 189} consiguen elevar los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D con administración oral de vitamina D en pacientes con cirrosis biliar primaria, pero no consiguen frenar la osteoporosis, en un año de seguimiento;

quizás la lesión ósea mejore pero muy despacio y sea necesario un periodo mas prolongado de tratamiento.

Long et al ²⁰ tampoco consiguen prevención de la enfermedad ósea en su grupo de hepatópatas, a pesar del tratamiento con vitamina D₂ parenteral incluso con mejoría manifiesta de los niveles de 25-hidroxivitamina D sérica.

Crippin et al ¹⁹⁰ refieren una mejoría ósea mayor en las pacientes con cirrosis biliar primaria postmenopáusicas, tratadas con estrógenos que con tratamiento de calcio y vitamina D.

Varios autores ^{77, 191} sugieren el tratamiento con calcitriol en la osteodistrofia hepática en base a los cambios en la función renal en la cirrosis hepática avanzada, incluso con niveles de creatinina y BUN normales. Además la administración de calcitriol mejora la absorción de calcio y fosfato en los pacientes cirróticos ¹⁹². En nuestro estudio hemos conseguido una buena respuesta osteoblástica tras infusión de calcitriol en los pacientes hepatópatas.

Es muy importante la supresión de las toxinas óseas como el consumo de alcohol y tabaco ⁹ y la toma prolongada de corticoides. Stellan et al ¹⁹³ encontraron mayor pérdida ósea en los pacientes que recibían o habían recibido en el pasado corticoides.

Aunque Diamond et al ³ observan que la administración de bajas dosis de corticoides no afecta a los índices de prevalencia de osteoporosis en sus pacientes.

Mitchinson et al ¹⁹⁴ a los tres años de tratamiento con prednisolona en pacientes con cirrosis biliar primaria no encuentran gran evidencia de menor contenido mineral óseo.

El uso inevitable de corticoides en el periodo postrasplante se debe reducir al mínimo necesario para una inmunosupresión adecuada ⁸⁴. Por otro lado se ha descrito aumento de los niveles de osteocalcina en tratamientos con ciclosporina ^{91, 92}.

No existe acuerdo sobre la posibilidad de tratar y realizar un seguimiento a toda la población de riesgo de osteoporosis, algunos autores recomiendan establecer criterios de selección, mientras que otros creen necesario una evaluación cuidadosa del metabolismo óseo en los enfermos con hepatopatía crónica incluso en ausencia de colestasis ¹⁵⁰.

En los pacientes con cirrosis biliar primaria, además de las medidas generales, existen esperanzas de conseguir buenos resultados con suplementos estrogénicos en las mujeres postmenopáusicas y el uso de la calcitonina ^{195, 160}. Clements et al ¹⁹⁶ observan mejoría ósea en una paciente con hepatitis crónica activa postmenopáusica tras tratamiento con estrógenos transdérmicos.

Hay et al ⁸⁴ recomiendan que los candidatos a trasplante hepático se les realice una medición de su densidad mineral ósea y si se detecta osteopenia se deberán identificar y tratar todas las causas reversibles: deficiencia de vitamina D, hipogonadismo, inactividad, suplementos de calcio ect..

No existen estudios suficientes que muestren eficacia e inocuidad del uso de agentes que evitan la reabsorción ósea (estrógenos, calcitonina, difosfonatos) o que favorecen la formación ósea (fluoruros) en la enfermedad hepática avanzada.

En el estudio de Valero Zanuy¹⁶¹, se observa incremento de la masa ósea en los hepatópatas trasplantados con osteoporosis, que siguieron tratamiento tanto con calcitonina como con difosfonatos.

Mobarhan et al¹⁶⁴ tras el estudio histomorfométrico óseo en hepatópatas alcohólicos concluyen que la osteoporosis de estos pacientes es de bajo remodelado, con una reducción de la vida media del osteoblasto. De lo que se deduce que los tratamientos a valorar en estos pacientes deberían ir encaminados a favorecer la formación ósea.

Aunque las tiazidas no son un tratamiento establecido para la osteoporosis, se puede valorar su efecto en el tratamiento de dicha enfermedad, ya que aumenta la reabsorción de calcio a nivel renal¹⁹⁷. Se ha comunicado que pacientes que toman tiazidas presentan una menor incidencia de osteoporosis y menor número de fracturas óseas¹⁷⁹.

En un estudio de 5 años en mujeres postmenopáusicas, la densidad mineral ósea mostraba menor pérdida ósea en las consumidoras tanto de estrógenos como de tiazidas¹⁹⁸. Las tiazidas son útiles en los sujetos con hipercalcúria e hiperparatiroidismo secundario¹¹. En nuestro estudio no hemos podido demostrar el efecto beneficioso de las tiazidas.

El fluoruro sódico es el único agente que puede estimular la función y la proliferación osteoblástica e incrementar la formación ósea. Se recomienda en la osteoporosis vertebral establecida, pero no todos los pacientes responden a este tratamiento y pueden presentar efectos secundarios como fractura de cadera o microfracturas¹¹.

Guañabens et al¹⁹⁹ en una prueba doble ciego con 22 pacientes con cirrosis biliar primaria previenen la pérdida ósea a los dos años del tratamiento con fluoruro sódico y sin empeorar la función hepática, como se trataba de un grupo poco numeroso de pacientes, se recomienda realizar más estudios.

También se discute la utilidad del tratamiento con dosis bajas de hormona paratiroidea para la osteoporosis, con un efecto anabolizante, pero es preciso realizar mayores estudios a largo plazo sobre la incidencia de fracturas en pacientes con osteoporosis tras dicho tratamiento²⁰⁰. Otra pauta que se ha indicado es la administración de PTH humana junto a calcitriol consiguiendo un aumento en la densidad de hueso trabecular²².

Sería necesario estudios controlados futuros con tratamientos farmacológicos para la prevención y tratamiento de la osteodistrofia hepática⁶⁷.

VI.- CONCLUSIONES

1.- Hemos encontrado en los enfermos con hepatopatía crónica, independientemente de su etiología, una densidad mineral ósea (DMO), a nivel femoral, significativamente menor que en el grupo control. Además cuando la hepatopatía es de etiología alcohólica, estos hallazgos son más relevantes. Por otro lado, no hemos encontrado repercusión significativa de la ascitis sobre la DMO.

2.- Los cuatro grupos estudiados tienen tras administración de calcitriol, un aumento significativo de los niveles plasmáticos de osteocalcina; esta respuesta positiva al calcitriol sugiere que la función osteoblástica está conservada en los pacientes con hepatopatía.

3.- En las hepatopatías crónicas se demuestran alteraciones significativas en el metabolismo óseo consistentes básicamente en: niveles plasmáticos disminuidos de 25-hidroxivitamina D, calcitriol, P.T.Hi, calcemia, calcio iónico, magnesio y testosterona.

Estos hallazgos podrían estar relacionados, entre otras causas, con un funcionalismo hepático alterado en estos pacientes, que no se circunscribe exclusivamente a la 25-hidroxilación de la vitamina D, sino que compromete también al calcitriol, PTHrP y testosterona. La osteocalcina basal no ha sido un buen marcador discriminatorio del estado del metabolismo óseo entre los distintos grupos de nuestro estudio.

VII.- RESUMEN

La osteodistrofia hepática o enfermedad metabólica ósea puede aparecer en el curso de la hepatopatía crónica de cualquier origen y se manifiesta en la clínica como osteoporosis y osteomalacia. La osteoporosis es la enfermedad ósea más frecuentemente asociada a la hepatopatía parenquimatosa y al alcoholismo crónico.

En el momento actual, los pacientes con hepatopatía crónica tienen una supervivencia mayor, derivado de un mejor tratamiento de las complicaciones y del progresivo acceso al trasplante hepático como esperanza terapéutica en estos enfermos, por lo que hace de la osteodistrofia hepática un problema a tener en cuenta.

La realización de análisis relacionados con el metabolismo óseo así como la densitometría ósea nos van a ayudar a detectar precozmente la osteopenia, antes de que ésta pueda presentar síntomas y sus consecuencias sean inevitables.

Hemos realizado un estudio, en nuestra población con varones distribuidos en cuatro grupos: grupo I control, II de pacientes con hepatopatía crónica sin alcoholismo, III de alcohólicos crónicos y IV de pacientes con hepatopatía alcohólica; para tratar de conocer el estado de los niveles plasmáticos de las variables relacionadas con el metabolismo óseo como: la 25-hidroxivitamina D, el calcitriol, la osteocalcina, la PTH, el calcio, el calcio iónico, el fósforo, el magnesio, la

testosterona, la calciuria, el índice de excreción de calcio urinario, la magnesuria y la reabsorción tubular de fosfatos. Así como valorar el estado de la densidad mineral ósea (DMO) en cada uno de estos grupos tanto a nivel femoral como lumbar.

Posteriormente hemos comparado los resultados, tanto de las variables del laboratorio como de la densitometría, precisando la posible influencia ejercida por la hepatopatía, el alcoholismo, la ascitis, los diuréticos o la suma de varios de ellos.

A todos los sujetos se les determinó PTHi y osteocalcina basales y a las 24 horas de la administración de calcitriol intravenoso, para valorar en cada grupo la respuesta tras dicho estímulo.

En nuestro grupo de hepatópatas, independientemente de su etiología, se detectó déficit de 25-hidroxivitamina D. Los niveles medios de calcitriol, PTHi, calcio iónico, magnesio y testosterona, así como la DMO a nivel femoral, aunque estaban dentro de los límites normales, eran significativamente menores respecto al grupo que no tenía hepatopatía (I control y III alcohólicos). En nuestro estudio, no hemos observado diferencias significativas en los niveles de osteocalcina entre los cuatro grupos.

Cuando la hepatopatía es de etiología alcohólica (grupo IV), se observan niveles plasmáticos significativamente menores de PTHi y magnesio, que en los otros

tres grupos. La DMO a nivel femoral en el grupo IV de hepatopatía alcohólica es significativamente menor que en los otros tres grupos.

De lo que se deduce que la supresión del alcohol en los hepatópatas podría ser importante en la prevención de la osteopenia. Por otro lado, al no encontrar hiperparatiroidismo en los hepatópatas alcohólicos no podemos demostrar que sea uno de los factores que influya en el estado de la densidad mineral ósea de nuestra población.

Para valorar la falta de hiperparatiroidismo secundario que hemos encontrado en el grupo de hepatopatía alcohólica, grupo en el que esperábamos encontrar hiperparatiroidismo, debido a los niveles más bajos de calcitriol y de 25-hidroxivitamina D; hemos determinado, en un grupo de pacientes con cirrosis de etiología alcohólica, los niveles de PTH molécula media y el cociente PTH_{mm}/PTH_i comparándolos con un grupo control. Encontrando que los pacientes con hepatopatía alcohólica tienen un cociente significativamente mayor que los controles, posiblemente en relación con la función hepática alterada de estos enfermos.

Cuando los pacientes con hepatopatía crónica, independientemente de su etiología, tenían ascitis no encontramos repercusión significativa sobre la DMO. Aunque sí se observa el efecto negativo sobre los niveles plasmáticos de calcitriol, calcemia y testosterona en el grupo II de hepatopatía crónica y sobre la media de

osteocalcina y de calcemia en el grupo IV de hepatopatía alcohólica, probablemente en relación con enfermedad hepática más avanzada.

En el grupo II de hepatopatía crónica no alcohólica que tomaban un diurético (Ameride^R) observamos el calcio iónico y la calciuria significativamente menor que los que no tomaban diuréticos.

No hemos observado repercusión significativa en los análisis relacionados con el metabolismo del calcio en los pacientes del grupo IV con hepatopatía alcohólica que tomaban tiazidas (Ameride^R). Por lo que no hemos podido demostrar efecto beneficioso al emplear este diurético.

En el alcoholismo sin hepatopatía, a pesar de tener unos niveles de 25-hidroxivitamina D bajos, no hemos encontrado repercusión significativa sobre los análisis relacionados con el metabolismo óseo y la densitometría.

En la prueba de estimulación con calcitriol obtenemos un aumento de la osteocalcina (y disminución de la PTHi), demostrando que la función osteoblástica está conservada tanto en los hepatópatas crónicos no alcohólicos, en los alcohólicos y en los hepatópatas alcohólicos; por lo que proponemos como tratamiento en el déficit vitamínico D, la administración de calcitriol.

Por lo anteriormente expuesto, vemos la necesidad de conocer el estado de los niveles plasmáticos de las variables relacionadas con el metabolismo óseo y de la

medición de la densidad mineral ósea en los pacientes con hepatopatía crónica. Recomendamos realizar el tratamiento sustitutivo necesario en cada caso, así como efectuar su seguimiento, para evitar la osteopenia antes de que la pérdida ósea sea irreversible. Sugerimos la necesidad de estudios controlados con diversos tratamientos en la osteodistrofia hepática.

VIII.-BIBLIOGRAFIA

1.- Guañabens N. Osteodistrofia hepática. *Gastroenterol Hepatol*, 1994; 17 (8): 444-450.

2.- Paterson CM, Losowsky MS. The bones in chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1967; 2: 293-300.

3.- Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31 (1): 82-87.

4.- Iber F. Bone disease in chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84 (10): 1229-1230.

5.-Ponchon G, Kennan AL, DeLuca HF. "Activation" of vitamin D by the liver. *J Clin Invest* 1969; 48: 2032-2037.

6.- Long RG, Skinner RK, Wills MR, Sherlock S. Serum 25-hydroxyvitamin D in untreated parenchymal and cholestatic liver disease. *Lancet* 1976; 2: 650-652.

7.- Sonnenberg A, Lilienfeld-Toal Hv, Sonnenberg GE, Rohner HG, Strohmeyer G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in patients with liver diseases. *Acta Hepato-Gastroenterol* 1977; 24: 256-258.

8.- Compston JE. Hepatic osteodystrophy: Vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut* 1986; 27: 1073-1090.

9.- Riggs B L, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. N Engl J Med 1986, 314: 1676-1686.

10.- Campodarve Botet I, Díez Pérez A. Tipos clínicos de osteoporosis. In Osteoporosis. Díez Pérez A. 1992; Ed. MCR. Ch III: 37-51.

11.- Krane SM, Holick MF. Metabolic bone disease. In Harrison's. Principles of Internal Medicine. 12 th Ed. 1991. McGraw-Hill. Chapter 341: 1921-1933.

12.- Lachman E. Osteoporosis: The potentialities and limitations of its roentgenologic diagnosis. Am J Roent 1955; 74: 712-715.

13.- Dempster DW, Shane E, Herbert W, Lindsay R. A simple method for correlative light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies: Qualitative observations in normal and osteoporotic subjects. J Bone Miner Res 1986; 1: 15-21.

14.- Reinbold WD, Genant HK, Reiser UJ, Harris ST, Ettinger B. Bone mineral content in early postmenopausal and postmenopausal women: comparison of measurement methods. Radiology 1986; 160: 469-478.

15.- Falkenbach A. Primary prevention of osteopenia. Schweiz Med Wochenschr 1992; 122 (45): 1728-1735. Abstract.

16.- Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, McDowall RP, Eckstein RP, Posen S. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 213-221.

17.- Chappard D, Plantard B, Fraisse H, Palle S, Alexandre C, Riffat G. Bone changes in alcoholic cirrhosis of the liver. A histomorphometric study. *Pathol Res Pract* 1989; 184 (5): 480-485.

18.- Jorge Hernández JA, González Reimers CE, Santolaria Fernández F, et al. Alteraciones óseas en la cirrosis alcohólica, valoración mediante análisis histomorfométrico en biopsia ósea sin descalcificar. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1987; 72 (4-1): 347-353.

19.- Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, Hardy GJ, Losowsky MS. Osteomalacia, vitamin D deficiency and cholestasis in chronic liver disease. *Q J Med* 1982; 51: 89-103.

20.- Long RG, Meinhard EA, Skinner RK, Varghese Z, Wills MR, Sherlock S. Clinical, biochemical and histological studies of osteomalacia, osteoporosis and parathyroid function in chronic liver disease. *Gut* 1978; 19: 85-90.

21.- Compston JE, Crowe JP, Wells IP, et al. Vitamin D prophylaxis and osteomalacia in chronic cholestatic liver disease. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 28-32.

22.- Rapado A, Yagüe M, Diaz Curiel M, Peramo B, Velazco C.
Osteoporosis en el varón. Med Clin (Barc) 1990; 95: 389-393

23.- Crilly LS. Steroid hormones, ageing and bone. Clin Endocrinol Metab
1981; 1: 115-138.

24.- Martinez ME, Del Campo MT. Vitamina D y osteoporosis involutiva.
Rev Esp Enf Metab Óseas 1994; 3 (6): 213-215.

25.- Seeman E, Melton LJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for
osteoporosis in men. Am J Med 1983; 75: 977-983.

26.- Stanley HC, Schmitt BP, Poses RM, Deiss WP. Does hypogonadism
contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? J Am
Geriatr Soc 1991; 39 (8): 766-771.

27.- Niewoehner CB. Osteoporosis in men. Is it more common than we think?
. Postgrad Med 1993; 93 (8): 63-70.

28.- De Vernejoul MC, Bielakoff J, Herve M, et al. Evidence for defective
osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco consumption in osteoporosis in
middle-aged men. Clin Orthop Rel Research 1983; 179: 107-115.

29.- Thomson AD, Bird GLA, Saunders JB. Alcoholic liver disease. Gut Suppl 1991; S: 97-103.

30.- Bird G. Can't treat, won't treat? Alcoholic liver disease. Br J Addiction 1991; 86: 695-700.

31.- Peris P, Parés A, Gualabens N, et al. Reduced spinal and femoral bone mass and deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholics. Alcohol & Alcohol 1992; 27 (6):619-625.

32.- Feitelberg S, Epstein S, Ismail F, D'Amanda C., Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. Metabolism 1987; 36 (4): 322-326.

33.- Felson D, Kiel D, Anderson J, Kannel W. Alcohol consumption and hip fractures: The Framingham study. Am J Epidemiol 1988; 124:1102-1110.

34.- Cooper C, Barker DJ, Morris J, Briggs RS. Osteoporosis, falls, and age in fracture of the proximal femur. Br Med J 1987; 295: 13-5.

35.- Lindsell DRM, Wilson AG, Maxwell JD. Fractures on the chest radiograph in detection of alcoholic liver disease. Br Med J 1982; 285: 597-599.

36.- Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indreika M, Seitam A. Chronic alcoholism: Frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Am J Med* 1986; 80 (3): 393-397.

37.- Laitinen K, and Välimäki M. Bone and the comforts of life. *Ann Med* 1993 Aug. 25 (4): 413-425.

38.- Crilly RG, Anderson C, Hogan D, Delaquerriere-Richardson L. Bone histomorphometry, bone mass, and related parameters in alcoholic males. *Calcif Tissue Int* 1988; 43 (5): 269-276.

39.- Chappard D, Plantard B, Petitjean M, Alexandre C, Riffat G. Alcoholic cirrhosis and osteoporosis in men: a light and scanning electron microscopy study. *J Stud Alcohol* 1991; 52 (3): 269-274.

40.- Le Charpentier Y, Patri B, Dubrisay J et al. L'os du cirrhotique: étude morphométrique et biologique. *Sem Hôp Paris* 1979; 55 (21-22): 1101-1104.

41.- Turner Rt, Aloia RC, Segel LD, Hannon KS, Bell NH. Chronic alcohol treatment results in disturbed vitamin D metabolism and skeletal abnormalities in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 159-162.

42.- Laitinen K., Välimäki M., Lamberg-Allardt C., et al. Deranged vitamin D metabolism but normal bone mineral density in finnish noncirrhotic male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14 (4): 551-556.

43.- Gascon-Barré M. Influence of chronic ethanol consumption on the metabolism and action of vitamin D. *J Am Coll Nutrition* 1985; 4: 565-574.

44.- Pitts TO, Van Thiel DH. Disorders of divalent ions and vitamin D metabolism in chronic alcoholism. *Recent Dev Alcohol* 1986; 4: 357-377.

45.- Bjorneboe GE, Bjorneboe A, Johnsen J et al. Calcium status and calcium-regulating hormones in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 229-232.

46.- Lindholm J, Steiniche T, Rasmunssen E, et al. Bone disorder in men with chronic alcoholism: a reversible disease?. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73 (1): 118-124.

47.- Bikle DD, Genant HK, Cann C, Recker RR, Halloran BP, Strewler GJ. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Intern Med*, 1985, 103: 42-48.

48.- Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Härkönen M, Välimäki M. Bone mineral density and abstention -induced changes in bone and mineral metabolism in noncirrhotic male alcoholics. *Am J Med* 1992; 93 (6): 642-650.

49.- Pietschmann P, Resch H, Muller C, Woloszczuk W, Willvonseder R.
Decreased serum osteocalcin levels in patients with liver cirrhosis. *Bone Miner* 1990;
8: 103-108.

50.- Resch H, Pietschmann P, Krexner E, Woloszczuk W, Willvonseder R.
Peripheral bone mineral content in patients with fatty liver and hepatic cirrhosis.
Scand J Gastroenterol 1990; 25 (4): 412-416.

51.- Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, et al. Effects of 3
weeks' moderate alcohol intake on bone and mineral metabolism in normal men. *Bone
Miner* 1991; 13 (2): 139-151.

52.- Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, et al. Transient
hypoparathyroidism during acute alcohol intoxication. *N Engl J Med* 1991; 324 (11):
721-727.

53.- Lieber Ch. S. Alcohol and the liver: 1994 Upddate. *Gastroenterology*
1994; 106: 1085-1105.

54.- Crilly RG, Delaquerriere-Richardson L. Current bone mass and body
weight changes in alcoholic males. *Calcif Tissue Int* 1990; 46 (3): 169-172.

55.- Van Thiel DH., Lester R., Sherins RJ. Hypogonadism in alcoholic liver
disease: evidence for a double defect. *Gastroenterology* 1974; 67: 1188-1199.

56.- Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med* 1989; 86 (3): 282-288.

57.- Laitinen K., Välimäki M., Keto P., Bone mineral density measured by dual -energy X-ray absorptiometry in healthy Finnish women. *Calcif Tissue Int* 1991; 48 (4): 224-231.

58.- Gavalier JS, Love K, Van Thiel D et al. An international study of the relationship between alcohol consumption and postmenopausal estradiol levels. *Alcohol Alcohol Suppl* 1991; 1P: 327-330.

59.- Rico H. Alcohol and bone disease. *Alcohol Alcohol* 1990; 25 (4): 345-352.

60.- Holbrook TL, Barret-Connor F. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *BMJ* 1993; 306 (6891): 1506-1509.

61.- Cooper C, Atkinson EJ, Wahner HW, et al. Is caffeine consumption a risk factor for osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 465-471.

62.- Harding A, Dunlap J, Cook S et al. Osteoporotic correlates of alcoholism in young males. *Orthopedics* 1988; 11 (2): 279-282.

63.- Laitinen K, Kaerkkäinen M, Lalla M et al. Is alcohol an osteoporosis-inducing agent for young and middle-aged women?. *Metabolism Clin Exp* 1993; 42 (7): 875-881.

64.- Compston J. Efecto de la enfermedad hepática sobre el hueso. In Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M. *Tratado de Hepatología Clínica* 1993; Masson-Salvat Ed.: 1491-1501.

65.- Heubi JE, Hollis BW, Specker B, and Tsang RC. Bone disease in chronic childhood cholestasis. I. Vitamin D absorption and metabolism. *Hepatology* 1989; 9 (2): 258-264.

66.- Almdal T, Schaadt O, Vesterdal Jørgensen J, Lindgreen P and Ranek L. Vitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral content of lumbar spine and femur in primary biliary cirrhosis. *J Intern Med* 1989; 225 (3): 207-213.

67.- Guañabens N, Parés A, Mariñoso L, Brancos A, Piera C, Serrano S, Rivera F, Rodés J. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85 (10): 1356-1362.

68.- Jorge Hernandez JA, Gonzalez-Reimers CE, Torres-Ramirez A et al. Bone changes in alcoholic liver cirrhosis: A histomorphometrical analysis of 52 cases. *Dig Dis Sci* 1988; 33 (9): 1089-1095.

69.- Jorge Hernandez JM, Gonzalez CE, Santolaria FJ, et al. Valoración de la atrofia ósea cortical: su utilidad en el diagnóstico de la osteoporosis asociada a la cirrosis hepática. Rev Clin Esp 1988; 182: 412-418.

70.- Diamond T, Stiel D, Mason R, et al. Serum vitamin D metabolites are not responsible for low turnover osteoporosis in chronic liver disease. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69 (6): 1234-1239.

71.- Mitchison HC, Bassendine MF, Malcolm AJ et al. A pilot, double blind, controlled 1 year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: Hepatic improvement but greater bone loss. Hepatology 1989; 10 (4): 420-429.

72.- Van Berkum FN, Beukers R, Birkenhager JC, et al. Bone mass in women with primary biliary cirrhosis. The relation with histological stage and use of glucocorticoids. Gastroenterology 1990; 99 (4): 1134-1139.

73.- Chappard D, Alexandre C, Fraisse H, Laurent JL, Riffat G. L'os du cirrhotique. Relation entre la masse osseuse et la testostéronémie. Presse Med 1983; 12 (8): 524.

74.- Grandi M, Pederzoli S, Sachetti C, Maietta A, Bonati ME, Riva P. Endocrine-metabolic aspects of rarefying osteopathy of patients with cirrhosis. Recenti Prog Med 1991; 82 (7-8): 363-366. Abstract.

75.- Bannister P, Handley T, Chapman C, Losowsky MS. Hypogonadism in chronic liver disease. *Br Med J* 1986; 293: 1191-1193.

76.- Dibble JB, Sheridan P, Losowsky MS. A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders. *Q J Med*. 1984; 209: 119-134.

77.- Masuda S, Okano T, Osawa K, Shinjo M, Suematsu T, Kobayashi T. Concentrations of vitamin D-binding protein and vitamin D metabolites in plasma of patients with liver cirrhosis. *J Nutr Sci Vitaminol* 1989; 35: 225-234.

78.- Bouillon R, Auwerx J, Dekeyser L, Fevery J, Lissens W, De Moor P. Serum vitamin D metabolites and their binding protein in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59 (1): 86-89.

79.- Kumar R. Hepatic and intestinal osteodystrophy and the hepatobiliary metabolism of vitamin D. *Ann Intern Med* 1983; 98 (5): 662-663.

80.- Mawer EB, Klass HJ, Warnes TW, Berry JL. Metabolism of vitamin D in patients with primary biliary cirrhosis and alcoholic liver disease. *Clin Sci* 1985; 69: 561-570.

81.- Clements MR, Chalmers TM, Fraser DR. Enterohepatic circulation of vitamin D: A reappraisal of the hypothesis. *Lancet* 1984; June 23: 1376-1379.

82.- Sanchez JJ, Del Pino J, Martin M et al. Heterogeneidad de la calcitonina en la cirrosis hepática. Rev Clin Esp 1989; 185 (5): 235-239.

83.- García Buey L, García Monzón C, Catañeda S, et al. Estudio del grado de afectación ósea metabólica en enfermos con hepatopatía crónica colestásica y no colestásica. Rev Esp Enf Digest 1993; 83 (Supl. 1): 33.

84.- Hay JE, Bsc (Hons), FRCP (Glasg). Bone disease in liver transplant recipients. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22 (2): 337-349.

85.- Monegal A, Navasa M, Guañabens N et al. Bone disease and deranged mineral metabolism in end stage liver disease. Rev Esp Reumatol 1993; 20(1): 38.

86.- McDonald JA, Dunstan CR, Dilworth P, Ross Sheil AG, Evans RA, McCaughan GW. Bone loss after liver transplantation. Hepatology 1991; 14 (4): 613-619.

87.- Guardiola J, Escribà JM, Xiol X, et al. Osteopenia en las hepatopatías crónicas avanzadas y su evolución tras el trasplante hepático. Rev Esp Enf Digest 1993; 83 (Supl.1): 90.

88.- Peris P, Navasa M, Guañabens N et al. Sacral stress fracture after liver transplantation. Br. J Rheumatol 1993; 32: 702-704.

89.- Porayko MK, Wiesner RH, Hay JE et al. Bone disease in liver transplant recipients: incidence, timing and risk factors. *Transplant Proc* 1991; 23: 1462-1465.

90.- Navasa M, Monegal A, Rimola A et al. Fracturas óseas en el trasplante hepático: Incidencia y factores predictivos. *Gastroenterol Hepatol* 1992; 15 (5): 273.

91.- Watson RGP, Coulton L, Kanis JA et al. Circulating osteocalcin in primary biliary cirrhosis following liver transplantation and during treatment with ciclosporin. *J Hepatol* 1990; 11 (3): 354-358.

92.- Hanley DA, Ayer LM, Gundberg CM, Minuk GY. Parameters of calcium metabolism during a pilot study of cyclosporin A in patients with symptomatic primary biliary cirrhosis. *Clin Invest Med* 1991; 14 (4): 282-287.

93.- Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14 (2): 296-300.

94.- Lopez MB, González Pinto I, Hawkins F et al. Effect of liver transplantation and immunosuppressive treatment on bone mineral density. *Transplant Proc* 1992; 24 (6): 3044-3046.

95.- Haagsma EB, Thijn CJP, Post JG et al. Bone disease after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1988; 6: 94-100.

96.- Krane SM. Calcium, phosphate and magnesium. In Rasmussen H. (Ed): *The International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics* 1970, London Pergamon Press; vol 1: 19-59.

97.- Audran M, Kumar R. The physiology and pathophysiology of vitamin D. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 851-866.

98.- Bikle D. D. Metabolism and functions of vitamins A, D, and K. *Hepatology: a textbook of liver disease*. Zakim & Boyer. 2nd Edition. W.B. Saunders Company 1990; Chapter 8: 182-196.

99.- Holick MF. The cutaneous photosynthesis of previtamin D₃: a unique photoendocrine system. *J Invest Dermatol.* 1981, 76: 51.

100.- Ponchon G. DeLuca HF. The role of the liver in the metabolism of vitamin D. *J. Clin. Invest.* 1969; 48: 1273.

101.- Fraser DR, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature* 1970; 228: 764-766.

102.- Lambert PW, Fu IY, Kaetzel DM, et al. In Bikle D, Ed: *Assay of calcium regulating hormones*. New York . Springer-Verlag; 1983: 99.

103.- Kumar R. Metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Physiol Rev* 1984; 64: 478-504.

104.- Lukaszkievicz J, Ryzko J, Socha J, Lorenc RS. Endogenous, cutaneous vitamin D synthesis stimulation as an effective way of improving the vitamin D status in children with hepatobiliary malfunctions. *Digestion* 1989; 42: 158-162.

105.- Arlet Ph. A propos du taux sérique de la 25 hydroxyvitamine D chez l'alcoolique chronique. *Presse Med* 1983; 12 (29): 1824.

106.- Lund B, Sorensen OH, Hilde M, Lund B. The hepatic conversion of vitamin D in alcoholics with varying degrees of liver affection. *Acta Med Scand* 1977; 202: 221-224.

107.- Barragry JM, Long RG, France MW, Wills MR, Boucher BJ, Sherlock S. Intestinal absorption of cholecalciferol in alcoholic liver disease and primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979; 20: 559-564.

108.- Davies M, Mawer EB, Klass HJ, Lumb GA, Berry JL, Warnes TW. Vitamin D deficiency, osteomalacia, and primary biliary cirrhosis. Response to orally administered vitamin D₃. *Dig Dis Sci* 1983; 28 (2): 145-153.

109.- Henry HL, Norman AW. Vitamina D: Metabolism and biological actions. *Annu Rev Nutr* 1984; 4: 493.

110.- Jones G. Vitamin D: Introduction. Steroids 1987; 49: 1-3.

111.- Omdahl J, Holick M, Suda T, Tanaka Y, DeLuca HF. Biological activity of 1,25-dihydroxycholecalciferol. Biochemistry 1971; 10: 2935-2940.

112.- Harrison HE, Harrison HC. Transfer of calcium across intestinal wall in vitro in relation to action of vitamin D and cortisol. Am J Physiol 1960; 199: 265-271.

113.- Rabinovitz M, Shapiro J, Lian J et al. Vitamin D and osteocalcin levels in liver transplant recipients. Is osteocalcin a reliable marker of bone turnover in such cases?. J Hepatol 1992; 16: 50-55.

114.- Price PA, Parthemore JG, and Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism: measurement by radioimmunoassay of bone Gla-protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. J Clin Invest 1980; 66: 878-883.

115.- Steinberg KK, Bonkovsky HL, Caudill SP, Bernhardt RK, Hawkins M. Osteocalcin and bone alkaline phosphatase in the serum of women with liver disease. Ann Clin Lab Sci 1991; 21 (5): 305-314.

116.- Fonseca V, Epstein O, Gill DS, et al. Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 873-877.

117.- Szalay F, Lakatos P, Nemeth J, et al. Decreased serum osteocalcin level in non-alcoholic and alcoholic chronic liver diseases. *Orv Hetil* 1991; 132 (24): 1301-1305. Abstract.

118.- Pietschmann P, Müller Ch, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels are decreased in patients with acute viral hepatitis. *Bone Miner* 1991; 13: 251-256.

119.- Capra F, Casaril M, Gabrielli GB, et al. Plasma osteocalcin levels in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1991. 23 (3): 124-127. Abstract.

120.- Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, Johnson KA, Mann KG, Riggs BL. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985; 103 (6): 855-860.

121.- Labib M, Abdel-Kader M, Ranganath L, Teale D, and Marks V. Bone disease in chronic alcoholism. The value of plasma osteocalcin measurement. *Alcohol-Alcohol* 1989; 24 (2): 141-144.

122.- Labib M, Ranganath L, Southgate J, et al. Acute effect of ethanol intake on plasma osteocalcin concentration. *Ann Clin Biochem* 1989; 26: 563-564.

123.- Crouzet J, Bochet-Cadiou A, Denis J, Brossard C. L'Osteocalcine chez l'alcoolique chronique. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991; 58 (11): 781-785.

124.- Nielsen HK, Lundby L, Rasmussen K, Charles P, Hansen C. Alcohol decreases serum osteocalcin in a dose-dependent way in normal subjects. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 173-178.

125.- Chavassieux P, Serre CM, Vergnaud P, Delmas PD, Meunier PJ. In vitro evaluation of dose-effects of ethanol on human osteoblastic cells. *Bone Miner* 1993; 22 (2): 95-103.

126.- Thomas S, Movsowitz C, Epstein S, Jowell P, Ismail F. The response of circulating parameters of bone mineral metabolism to ethanol and EDTA-induced hypocalcemia in the rat. *Bone Miner* 1990; 8: 1-6.

127.- Jaouhari J, Schiele F, Pirollet P, Lecomte E, Paille F, Artur Y. Concentration and hydroxyapatite binding capacity of plasma osteocalcin in chronic alcoholic men: Effect of a three-week withdrawal therapy. *Bone Miner* 1993; 21 (3): 171-178.

128.- Lukert BP, Higgins JC, Stoskopf MM. Serum osteocalcin is increased in patients with hyperthyroidism and decreased in patients receiving glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62 (5): 1056-1058.

129.- Gundberg CM, Markowitz ME, Mizruchi M, Rosen JF. Osteocalcin in human serum: a circadian rhythm. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60 (4): 736-739.

130.- Kanda T, Otsuki M, Nishikawa Y, et al. Biochemical analysis of bone and mineral metabolism in liver cirrhosis. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshy 1990; 87 (1): 69-73. Abstract.

131.- Slovik DM, Gundberg CM, Neer RM, Lian JB. Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurements in a hospital setting. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: 228.

132.- Segré GV, D'Amour P, Rosenblatt M, Potts Jt Jr. Heterogeneity and metabolism of parathyroid hormone. Endocrinology of calcium metabolism. Excerpta Medica, Amsterdam 1978; 329.

133.- Bikle DD, Stesin A, Halloran B, Steinbach L, Recker R. Alcohol-induced bone disease: relationship to age and parathyroid hormone levels. Alcoholism Clin Exp Res 1993; 17 (3): 690-695.

134.- Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, Hardy GJ, Losowsky MS. Evidence for secondary hyperparathyroidism in the osteomalacia associated with chronic liver disease. Clin Endocrinol 1981; 15: 373-383.

135.- Kirch W, Hofig M, Ledendecker T, Schmidt-Gayk H. Parathyroid hormone and cirrhosis of the liver. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71 (6): 1561-1566.

136.- Atkinson MJ, Vido Y, Keck E, Hesch RD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: a possible defect in Kupffer cell mediated cleavage of parathyroid hormone. Clin Endocrinol 1983; 18: 21-28.

137.- Pumarino H, Lillo R, Oviedo S, González P, Brahm J. Compromiso esquelético en la cirrosis hepática alcohólica evaluado por densitometría bifotónica. Rev Esp Enf Metab Óseas 1994; 3 (6): 204-208.

138.- Long RG. Hepatic osteodystrophy: outlook good but some problems unsolved. Gastroenterology 1980; 78 (3): 644-647.

139.- Rico H, Hernández ER, Bordiú E, Gomez-Castresana F, Garcia-Juanes P, Espinós D. Niveles de 25 hidroxicolecalciferol en la cirrosis hepática compensada. Med Clin (Barc) 1983; 81: 655-657.

140.- Laitinen K, Tahtela R, Luomanmaeki K, Vaelimaeki M. Mechanism of hypocalcemia and markers of bone turnover in alcohol-intoxicated drinkers. Bone Miner 1994; 24 (3): 171-179.

141.- Laitinen K, Tahtelae R, Vaelimaeki M. The dose dependency of alcohol-induced hypoparathyroidism, hypercalciuria and hypermagnesuria. Bone Miner 1992; 19 (1): 75-83.

142.- Laitinen K, Vaelimaeki M. Alcohol and bone. Calcif Tissue Int 1991; 49 suppl: 70-73.

143.- Manfredini R, Bariani L, Bagni B et al. Hypoparathyroidism in chronic alcohol intoxication: A preliminary report. Riv Eur Sci Med Farmacol 1992; 14 (5): 293-296. Abstract.

144.- Torizumi K, Yasui M, Veyoshi A et al. Magnesium, parathyroid hormone and osteocalcin in the sera of hospitalized patients with chronic alcoholism. Radioisotopes 1988; 37 (7): 406-409.

145.- Nordin BEC. The definition and diagnosis of osteoporosis. Calcif Tissue Int 1987; 40: 57-58.

146.- Puig Manresa J, Galofré Alvaro N, Martinez Izquierdo MT. Métodos de determinación no invasiva de la masa ósea. In Osteoporosis. Díez Pérez A. Ed. MCR. Barcelona 1992: 53-60.

147.- Adams JE. Osteoporosis and bone mineral densitometry. Curr Opin Radiology 1992; 4 (6): 11-20.

148.- Nakano A, Kanda T, Miyamoto T et al. A study of osteopenia in liver cirrhosis by dual energy X-Ray absorptiometry (DXA). *Nippon Shokakibyo Gakkai-Zasshi* 1993; 90 (8): 1689-1694. Abstract.

149.- Arnold JC, Hauser D, Ziegler R et al. Bone disease after liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24 (6): 2709-2710.

150.- Conte D, Caraceni MP, Duriez J, Mandelli C, Corgi E, Cesana M, Ortolani S, Bianchi P. Bone involvement in primary hemochromatosis and alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84 (10): 1231-1234.

151.- Fehily AM, Coles RJ, Evans WD, Elwood PC. Factors affecting bone density in young adults. *Am J Clin Nutr* 1992; 56 (3): 579-586.

152.- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg* 1973; 60 (8): 646-649.

153.- Hepner GW, Roginsky M, Fai Moo M. Abnormal vitamin D metabolism in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1976; 21: 527-532.

154.- Wills MR, Savory J. Vitamin D metabolism and chronic liver disease. *Ann Clin Lab Sci* 1984; 14 (3): 189-197.

155.- Paliard P, Dumeril B, Romand-Monnier M, Frederich A. Influence de l'alcoolisme chronique sur la concentration plasmatique du 25 hydroxycalciferol. Presse Med 1983; 12 (8): 503-506.

156.- Ryle PR, Thomson AD. Nutrition and vitamins in alcoholism. Contemp Issues Clin Biochem 1984; 1: 188-224.

157.- Hickish T, Colston W, Bland JM, Maxwell JD. Vitamin D deficiency and muscle strength in male alcoholics. Clin Sci 1989; 77: 171-176.

158.- Lalor BC, France MW, Powell D, Adams PH, Counihan TB. Bone and mineral metabolism and chronic alcohol abuse. Q J Med 1986; 59: 497-511.

159.- Rico H, Cabranes JA, Cabello J, Gomez-Castresana F, Hernandez ER. Low serum osteocalcin in acute alcohol intoxication: a direct toxic effect of alcohol on osteoblasts. Bone Miner 1987; 2: 221-225.

160.- Floreani A, Chiaramonte M, Gianninni S et al. Longitudinal study on osteodystrophy in primary biliarty cirrhosis and a pilot study of calcitonin treatment. J Hepatol 1991; 12: 217-223.

161.- Valero Zanuy MA. Estudio de la enfermedad metabólica ósea en el trasplante hepático. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. 1994.

162.- Pepersack T, Fuss M, Otero J et al. Longitudinal study of bone metabolism after ethanol withdrawal in alcoholic patients. *J Bone Miner Res* 1992; 7 (4): 383-387.

163.- González Calvin JL, Garcia Sanchez A, Bellot V, Muñoz Torres M, Raya Alvarez E, Salvatierra Rios D. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. *Alcohol-Alcohol* 1993; 28 (5): 571-579.

164.- Mobarhan SA, Russell RM, Recker RR, Posner DB, Iber FL, Miller P. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: A comparison of the effect of vitamin D₂, 25-hidroxyvitamin D, or supportive treatment. *Hepatology* 1984; 4 (2): 266-273.

165.- Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol* 1976; 5: 209-224.

166.- Chiba T, Okimura Y, Inatome T et al. Hypocalcemic crisis in alcoholic fatty liver: Transient hypoparathyroidism due to magnesium deficiency. *Am J Gastroenterol* 1987; 82 (10): 1084-1087.

167.- Mori S, Harada S, Okazaki R, Inoue D, Matsumoto T, Ogata E. Hypomagnesemia with increased metabolism of parathyroid hormone and reduced responsiveness to calcitropic hormones. *Int Med* 1992; 31 (6): 820-824.

168.- Klein GL, Endres DB, Colonna JJ JD, et al. Absence of hyperparathyroidism in severe liver disease. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 330-334.

169.- Shah JH, Bowser N, Hargis GK et al. Effect of ethanol on parathyroid hormone secretion in the rat. *Metabolism* 1978; 27 (3): 257-260.

170.- Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical investigation of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993; Suppl,1: 81-86.

171.- Shane SR, Flink EB. Magnesium deficiency in alcohol addiction and withdrawal. *Magn Trace Elem* 1992; 10: 263-268. Abstract.

172.- Larsson L, Rebel K, Sorbo B. Severe hypophosphatemia a hospital survey. *Acta Med Scand* 1983; 214: 221-223.

173.- Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K et al. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12 (2): 273-280.

174.- Duda RJ, Kumar R, Nelson KI, Zinsmeister AR, Mann KG, Riggs BL. 1,25-Dihydroxyvitamin D stimulation test for osteoblast function in normal and osteoporotic postmenopausal women. *J Clin Invest* 1987; 79: 1249-1253.

175.- Chertow BS, Baylink DL, Wergedal JE, Su MHH, Norman AW. Decrease in serum immunoreactive hormone secretion in vitro by 1,25-dihydroxycholecalciferol. J Clin Invest 1975; 56: 667-678.

176.- Almirall J, Torregrosa V, Arrizabalaga P, Cases A, Oliva J. El calcitriol por via intravenosa en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario refractario de la insuficiencia renal crónica terminal. Med Clin (Barc) 1994; 102 (9): 325-328.

177.- Heynen G, Cornet F, Franchimont P, et al. Comparison of acute effects of 1,25- and 24,25-dihydroxy-vitamin D3 in normal subjects. Acta Endocrinol 1981; 98: 619-624.

178.- Jorge Hernandez JA, Martinez Gomez ME, Concepcion Massip T. Metabolitos de la vitamina D (25 OH D y 1,25 OH D) y alcohol (alcohólicos no cirróticos y cirróticos alcohólicos). Rev Esp Enf Digest 1990; 77: 144.

179.- Wasnich RD, Benfante RJ, Yano K, Heilbrun L, Vogel JM. Thiazide effect on the mineral content of bone. N Engl J Med 1983; 309 (6): 344-347.

180.- Bikle DD. Effects of alcohol abuse on bone. Comprehensive Therapy 1988; 14 (2): 16-20.

181.- Consensus Conference: Osteoporosis. JAMA 1984; 252: 799-802.

182.- Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328 (7): 460-464.

183.- Arnaud CD, Sanchez SD. The role of calcium in osteoporosis. *Annu Rev Nutr.* 1990; 10: 397-414.

184.- Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341: 801-805.

185.- Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis: A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328 (24): 1747-1752.

186.- Imawari M, Akanuma Y, Itakura H et al. The effects of diseases of the liver on serum 25-hydroxyvitamin D and on the serum binding protein for vitamin D and its metabolites. *J Lab Clin Med* 1979; 93: 171-180.

187.- Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: Effects of 25-Hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterology* 1982; 83: 97-102.

188.- Herlong HF, Recker RR, Maddrey WC. Bone disease in primary biliary cirrhosis: Histologic features and response to 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology* 1982; 83: 103-108.

189.- Kaplan MM, Goldberg MJ, Matloff DS, Neer RM, Goodman DBP. Effect of 25-hydroxyvitamin D3 on vitamin D metabolites in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1981; 81: 681-685.

190.- Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (1): 47-50.

191.- Darnis F. Hypocalcémie des cirrhoses et troubles du métabolisme hépatique de la vitamine D. *Nouv Press Med* 1973; 2 (37): 2443-2445.

192.- Farrington K, Epstein O, Varghese Z et al. Effect of oral 1,25 dihydroxycholecalciferol on calcium and phosphate malabsorption in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979; 20: 616-619.

193.- Stellon AJ, Davies A, Compston J, Williams R. Osteoporosis in chronic cholestatic liver disease. *Q J Med* 1985; 57 (223): 783-790.

194.- Mitchison HC, Palmer JM, Bassendine MF, et al. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. Three-year results. *J Hepatol* 1992; 15 (3): 336-344.

195.- Lindor KD. Management of osteopenia of liver disease with special emphasis on primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1993; 13 (4): 367-373.

196.- Clements D, Rodés J. Hormone replacement therapy in chronic active hepatitis: a case report. *Gut* 1993; 34 (11): 1639-1640.

197.- Trachtenbarg DE. Papel del calcio en el tratamiento de la osteoporosis. *JANO* 1990; vol XXXIX (921): 65-68.

198.- Sowers MR, Clark MK, Jannausch ML, Wallace RB. Body size, estrogen use and thiazide diuretic use affect 5-year radial bone loss in postmenopausal women. *Ostoporos-Int* 1993; 3 (6): 314-321.

199.- Guañabens N, Parés A, Del Rio L et al. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992; 15 (3): 345-9.

200.- Morales Piga A. ¿Es útil la hormona paratiroidea en el tratamiento de la osteoporosis? Una paradoja con futuro. *Rev Esp. Enf. Metabol. Óseas* 1994; 3 (6): 191-192.